

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule
REYATAZ 150 mg tvrde kapsule
REYATAZ 200 mg tvrde kapsule
REYATAZ 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 100 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 54,79 mg laktoze po kapsuli.

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 82,18 mg laktoze po kapsuli.

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 109,57 mg laktoze po kapsuli.

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 164,36 mg laktoze po kapsuli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule

Neprozirna plava i bijela kapsula s otisnutim "BMS 100 mg" na jednoj polovici i "3623" na drugoj polovici plavom i bijelom tintom.

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule

Neprozirna plava i sivoplava kapsula s otisnutim "BMS 150 mg" na jednoj polovici i "3624" na drugoj polovici plavom i bijelom tintom.

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule

Neprozirna plava kapsula s otisnutim "BMS 200 mg" na jednoj polovici i "3631" na drugoj polovici, bijelom tintom.

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule

Neprozirna crvena i plava kapsula s otisnutim "BMS 300 mg" na jednoj polovici i "3622" na drugoj polovici, bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REYATAZ kapsule, koje se primjenjuju istodobno s niskom dozom ritonavira, indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih, koji su zaraženi virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju dostupnih viroloških i kliničkih podataka u odraslih bolesnika, ne očekuje se da će liječenje biti korisno u bolesnika zaraženih sojevima koji su rezistentni na više inhibitora proteaze (≥ 4 mutacije rezistencije na inhibitore proteaze).

Odabir lijeka REYATAZ za liječenje već liječenih odraslih i pedijatrijskih bolesnika treba biti utemeljen na pojedinačnom testiranju virusne rezistencije i prethodnom liječenju pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza REYATAZ kapsula je 300 mg jedanput na dan i uzima se s ritonaviirom u dozi od 100 mg jedanput na dan i s hranom. Ritonaviirom se koristi kao pojačivač farmakokinetike atazanavira (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). (Vidjeti i "Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima" u dijelu 4.4).

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg)

Doza atazanavir kapsula za pedijatrijske bolesnike temelji se na tjelesnoj težini, kako je prikazano u tablici 1, i ne smije biti veća od preporučene doze za odrasle. REYATAZ kapsule moraju se uzimati s ritonaviirom i treba ih uzimati s hranom.

Tablica 1: Doza REYATAZ kapsula s ritonaviirom za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg)

Tjelesna težina (kg)	Doza lijeka REYATAZ jedanput na dan	Doza ritonavira jedanput na dan ^a
15 do manje od 35	200 mg	100 mg
najmanje 35	300 mg	100 mg

^aRitonaviirom kapsule, tablete ili oralna otopina.

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg): REYATAZ oralni prašak dostupan je za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za REYATAZ oralni prašak). Preporučuje se prelazak s REYATAZ oralnog praška na REYATAZ kapsule čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kada se prelazi na s jedne formulacije na drugu, možda će biti potrebna promjena doze. Provjerite tablicu doziranja za određenu formulaciju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za REYATAZ oralni prašak).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze. Ne preporučuje se primjenjivati REYATAZ s ritonaviroom u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

REYATAZ s ritonaviroom nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. REYATAZ s ritonaviroom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. REYATAZ s ritonaviroom ne smije se primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

U slučaju izostavljanja ritonavira iz početnog preporučenog režima pojačanog ritonaviroom (vidjeti dio 4.4), nepojačani REYATAZ može se nastaviti primjenjivati u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u dozi od 400 mg, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza se mora smanjiti na 300 mg jedanput na dan i uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2). Nepojačani REYATAZ ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće:

REYATAZ od 300 mg s ritonaviroom od 100 mg možda neće osigurati dovoljnu izloženost atazanaviru, osobito kad djelovanje atazanavira ili cijelog terapijskog protokola može biti promijenjeno zbog rezistencije na lijek. Budući da su dostupni podaci ograničeni i da postoji varijabilnost između bolesnica tijekom trudnoće, može se razmotriti mogućnost praćenja koncentracije lijeka tijekom liječenja kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost.

Rizik od daljnjeg smanjenja izloženosti atazanaviru očekuje se kad se atazanavir daje s lijekovima za koje se zna da smanjuju izloženost atazanaviru (npr., tenofovirdizoproksil ili antagonisti H₂-receptora).

- Ako je potrebno primijeniti tenofovirdizoproksil ili antagonist H₂-receptora, možda će trebati razmotriti povećanje doze lijeka REYATAZ na 400 mg primijenjenu s ritonaviroom od 100 mg uz praćenje koncentracije lijeka (vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).
- Ne preporučuje se primjenjivati REYATAZ s ritonaviroom u trudnica koje primaju i tenofovirdizoproksil i antagonist H₂-receptora.

(Vidjeti dio 4.4. "Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima").

Tijekom postpartalnog razdoblja:

Nakon mogućeg smanjenja izloženosti atazanaviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja, izloženost atazanaviru može biti povećana tijekom prva dva mjeseca nakon porođaja (vidjeti dio 5.2). Stoga, bolesnice u postpartalnom razdoblju treba pažljivo pratiti zbog nuspojava.

- Tijekom ovog vremena, bolesnice u postpartalnom razdoblju trebaju nastaviti s istom dozom kakva se preporučuje bolesnicama koje nisu trudne, uključujući one koje istodobno primaju lijekove za koje se zna da utječu na izloženost atazanaviru (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijski bolesnici (mlađi od 3 mjeseca)

REYATAZ se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 3 mjeseca zbog sigurnosnih razloga, osobito kada se uzme u obzir mogući rizik od kernikterusa.

Način primjene:

Za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

REYATAZ je kontraindiciran u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena lijeka REYATAZ u kombinaciji s ritonavinom kontraindicirana je u bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Istodobna primjena sa simvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s rifampicinom. (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s inhibitorom PDE5, sildenafilom, samo kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) (vidjeti dio 4.5). Za istodobnu primjenu sildenafilu zbog liječenja erektilne disfunkcije, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati izoenzima CYP3A4 citokroma P450 i imaju uzak terapijski raspon (npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam (za mjere opreza kod parenteralno primijenjenog midazolama, vidjeti dio 4.5) lomitapid i alkaloidi ergota, osobito ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s apalutamidom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavinom u dozama višima od 100 mg jedanput na dan nije klinički procijenjena. Primjena viših doza ritonavira može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) te se stoga ne preporučuje. Samo kad se atazanavir s ritonavinom primjenjuje istodobno s efavirenzom može se razmotriti povišenje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan. U tom je slučaju obavezan strogi klinički nadzor (vidjeti Interakcije s drugim lijekovima, niže).

Bolesnici s drugim istodobno prisutnim bolestima

Oštećenje funkcije jetre: Atazanavir se prvenstveno metabolizira u jetri, pa su u bolesnika s oštećenjem jetre bile opažene povišene koncentracije atazanavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Sigurnost i djelotvornost lijeka REYATAZ nije ustanovljena u bolesnika sa značajnom osnovnom bolešću jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije zbog hepatitisa B ili C treba provjeriti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije i trebaju biti pod nadzorom sukladno standardnoj praksi. Ako se u tih bolesnika dokaže pogoršanje bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega: U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze. Međutim, REYATAZ se ne preporučuje u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Produljenje QT intervala: U kliničkim je ispitivanjima opaženo asimptomatsko produljenje PR intervala povezano s dozom lijeka REYATAZ. Potreban je oprez kod primjene lijekova za koje se zna

da produljuju PR interval. U bolesnika s već prisutnim poremećajima provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) REYATAZ treba primjenjivati s oprezom i samo ako su koristi od liječenja veće od rizika (vidjeti dio 5.1). Osobit se oprez treba primijeniti kad se REYATAZ propisuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu produljiti QT interval i/ili u bolesnika s već prisutnim čimbenicima rizika (bradikardija, kongenitalno produljeni QT interval, poremećaji elektrolita) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici s hemofilijom: U osoba s hemofilijom A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeni su slučajevi pojačanog krvarenja, uključujući spontani nastanak kožnih hematoma i hemartroze. Nekim se bolesnicima dodatno davao faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva nastavilo se s liječenjem inhibitorima proteaze ili se liječenje ponovno uvelo ako je bilo prekinuto. Smatra se da postoji uzročno-posljedična veza, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnici s hemofilijom stoga trebaju biti svjesni povećane mogućnosti krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da REYATAZ (s ili bez ritonavira) izaziva dislipidemiju u manjem opsegu nego drugi slični lijekovi.

Hiperbilirubinemija

U bolesnika koji su primali REYATAZ nastupilo je reverzibilno povišenje indirektnog (nekonjugiranog) bilirubina povezano s inhibicijom UDP-glukuronozil transferaze (UGT) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provjeriti alternativne uzroke povišenja jetrenih transaminaza koje može nastati uz povišenje bilirubina u bolesnika koji primaju REYATAZ. Može se razmotriti primjena drugih antiretrovirusnih lijekova ako su žutilo kože ili sklera bolesniku neprihvatljivi. Ne preporučuje se snižavati dozu atazanavira zato što to može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.

Indinavir je također povezan s indirektnom (nekonjugirani bilirubin) hiperbilirubinemijom zbog inhibicije UGT. Kombinacije lijeka REYATAZ i indinavira nisu ispitane pa se ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.5).

Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima

Preporučeni standardni režim liječenja je REYATAZ pojačan ritonavikom, čime se osiguravaju optimalni farmakokinetički parametri i optimalna razina virološke supresije.

Iako se izostavljanje ritonavira iz pojačanog režima liječenja lijekom REYATAZ ne preporučuje, ono se može razmotriti u odraslih bolesnika uz dozu od 400 mg jedanput na dan primijenjenu s hranom, ali samo ako su zadovoljeni svi sljedeći restriktivni uvjeti:

- izostanak prethodnog virološkog neuspjeha
- nemjerljivo virusno opterećenje tijekom posljednjih 6 mjeseci liječenja trenutnim režimom
- virusni sojevi koji nisu nositelji mutacija povezanih s rezistencijom HIV-a na trenutni režim liječenja.

Primjena lijeka REYATAZ bez ritonavira ne smije se razmatrati u bolesnika liječenih osnovnim režimom koji sadrži tenofovirdizoproksil i drugim istodobno primjenjivanim lijekovima koji smanjuju bioraspoloživost atazanavira (vidjeti odlomak "Ako se ritonavir izostavi iz preporučenog režima liječenja atazanavikom pojačanim ritonavikom" u dijelu 4.5), kao ni u bolesnika za koje se smatra da bi mogli imati poteškoća s pridržavanjem liječenja.

REYATAZ se bez ritonavira ne smije primjenjivati u trudnica jer to može dovesti do suboptimalne izloženosti lijeku, što je osobito problematično s obzirom na majčinu infekciju i vertikalni prijenos.

Kolelitijaza

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježena je kolelitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. Ako se pojave znakovi i simptomi kolelitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Kronična bubrežna bolest

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećan incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om, s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena neovisno o izloženosti tenofoviridzoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika, treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.8).

Nefrolitijaza

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježena je nefrolitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. U nekim slučajevima, nefrolitijaza je povezana s akutnim zatajenjem bubrega ili bubrežnom insuficijencijom. Ako se pojave znakovi i simptomi nefrolitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može nastat upalna reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije zapažene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka osteonekroze (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnicima treba preporučiti da potraže liječnički savjet ako osjete bolove ili ukočenost u zglobovima ili imaju otežano kretanje.

Osip i povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjereno teške makulopapularne kožne erupcije koje nastaju unutar 3 tjedna od početka terapije lijekom REYATAZ.

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome i pažljivo ih nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se razvije teški osip, primjenu lijeka REYATAZ treba prekinuti.

Najbolji rezultati u liječenju ovih promjena postižu se ranom dijagnozom i hitrim prekidom primjene svakog sumnjivog lijeka. Ako je bolesnik razvio SJS ili DRESS povezan s primjenom lijeka REYATAZ, REYATAZ se možda neće ponovno uvesti u terapiju.

Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s atorvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s nevirapinom ili efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Ako je potrebno istodobno primjenjivati REYATAZ s nekim NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze lijeka REYATAZ na 400 mg i ritonavira na 200 mg u kombinaciji s efavirenzom, uz pažljivo praćenje bolesnika.

Atazanavir uglavnom metabolizira enzim CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ i lijekova koji induciraju CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Inhibitori PDE5 koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije: potreban je poseban oprez kad se propisuju inhibitori PDE5 (sildenafil, tadalafil ili vardenafil) za liječenje erektilne disfunkcije u bolesnika koji primaju REYATAZ. Pri istodobnoj primjeni lijeka REYATAZ i ovih lijekova očekuje se znatno povećanje njihove koncentracije, što može rezultirati nuspojavama povezanim s PDE5, kao što su hipotenzija, poremećaji vida i prijelaz (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka REYATAZ s ritonaviro, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.

U većine bolesnika očekuje se smanjena izloženost kako vorikonazolu tako i atazanaviru. U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ/ritonavir i flutikonazona ili drugih kortikosteroida koje metabolizira enzim CYP3A4, osim ako je moguća korist liječenja veća od rizika od učinaka sistemskih kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ može rezultirati pojačanim kardiovaskularnim nuspojavama salmeterola. Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.5).

Apsorpcija atazanavira može biti smanjena kad je povišen želučani pH, bez obzira na uzrok.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako se prosudi da je kombinacija lijeka REYATAZ s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze lijeka REYATAZ na 400 mg uz 100 mg ritonavira; ne smije se prekoračiti doza inhibitora protonske pumpe koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg.

Nije ispitana istodobna primjena lijeka REYATAZ i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progestagene, osim norgestimata ili noretindrona, te se stoga mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost

Asimptomatsko produljenje PR intervala bilo je češće u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen asimptomatski AV blok prvog i drugog stupnja (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez s lijekovima za koje se zna da izazivaju produljenje PR intervala. U

pedijatrijskih bolesnika s već prisutnim poremećajem provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) REYATAZ treba primjenjivati s oprezom i samo ako je korist veća od rizika. Preporučuje se nadzor srčane funkcije na temelju kliničkih znakova (npr. bradikardije).

Djelotvornost

Kombinacija atazanavir/ritonavir nije djelotvorna kod sojeva virusa koji nose višestruke mutacije za rezistenciju.

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i ritonavira može prevladavati metabolički profil interakcija za ritonavir, zato što je ritonavir jači inhibitor enzima CYP3A4 od atazanavira. Prije početka terapije lijekom REYATAZ i ritonavikom potrebno je pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Atazanavir se metabolizira u jetri putem enzima CYP3A4. Atazanavir inhibira enzim CYP3A4. Stoga je REYATAZ kontraindiciran s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski raspon, kao što su: kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziđ, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam, lomitapid i alkaloidi ergota, osobito ergotamin i dihidroergotamin (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir kontraindicirana je zbog povišene koncentracije grazoprevira i elbasvira i postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povećane koncentracije grazoprevira (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koje sadrže fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir, kontraindicirana je, jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog značajnog povećanja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

Interakcije između atazanavira i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (povišenje je označeno kao “↑”, sniženje kao “↓”, bez promjene kao “↔”). Intervali pouzdanosti (CI) od 90 % navedeni su u zagradi, ako su dostupni. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u tablici 2 provedena su u zdravih ispitanika. Važno je istaknuti da su mnoga ispitivanja provedena s nepojačanim atazanavirom, što nije preporučen oblik liječenja atazanavirom (vidjeti dio 4.4).

Ako je izostavljanje ritonavira medicinski neophodno, pod ograničenim uvjetima (vidjeti dio 4.4.), posebnu pozornost treba obratiti na interakcije koje mogu biti drugačije u odsustvu ritonavira (vidjeti informacije navedene ispod Tablice 2).

Tablica 2: Interakcije između lijeka REYATAZ i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTI HCV-LIJEKOVI		
Grazoprevir 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C_{min}: ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Koncentracije grazoprevira su značajno porasle kada je primjenjivan istodobno s atazanavirom/ritonaviirom.</p>	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s elbasvirom/grazopreviirom je kontraindicirana zbog očekivanog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi, te povezano povećanog rizika povišenja vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.3.).
Elbasvir 50 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C_{max}: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Koncentracije elbasvira bile su povišene s istodobnom primjenom atazanavira/ritonavira.</p>	
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voksilaprevir 100 mg jedna doza* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>Voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevir C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Nedostatak veze farmakokinetičke interakcije 70-143 %</p> <p>Nije ispitivan utjecaj na izloženost atazanaviru i ritonaviru. Očekivano: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mehanizam interakcije između REYATAZ/ritonavir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir je inhibicija OATP1B, P-gp i CYP3A.</p>	Očekuje se da istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koji sadrže voksilaprevir povećava koncentraciju voksilaprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s režimima koji uključuju voksilaprevir.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan*)	Glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevir C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevir C _{min} : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C _{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Prijavljen je učinak atazanavira i ritonavira na prvu dozu glekaprevira i pibrentasvira.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s glekaprevir/pibrentasvirom kontraindicirana je jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog značajnog povećanja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).
ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI		
Tikagrelor	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s tikagrelorom ne preporučuje se zbog mogućeg pojačanog antitrombocitnog djelovanja tikagrelora.
Klopidogrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena s klopidogrelom ne preporučuje se zbog mogućeg smanjenog antitrombocitnog djelovanja klopidogrela.
Prasugrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Pri istodobnoj primjeni prasugrela i lijeka REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) nije potrebna prilagodba doze.
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze:</i> Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirirom i drugih inhibitora proteaze nije ispitana, ali pretpostavlja se da bi povećala izloženost drugim inhibitorima proteaze. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.		
Ritonavir 100 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan) Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C _{max} : ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C _{min} : ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* *U kombiniranoj analizi, atazanavir 300 mg s ritonavirirom 100 mg (n = 33) uspoređen je s atazanavirom 400 mg bez ritonavira (n = 28). Mehanizam interakcije između atazanavira i ritonavira je inhibicija enzima CYP3A4.	Ritonavir 100 mg jedanput na dan primjenjuje se kao pojačivač farmakokinetike atazanavira.
Indinavir	Indinavir je povezan s indirektnom hiperbilirubinemijom zbog povišenja nekonjugiranog bilirubina, što je posljedica inhibicije UGT.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ i indinavira (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI-jevi)</i>		
<p>Lamivudin 150 mg dvaput na dan + zidovudin 300 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Nije opažen značajni učinak na koncentracije lamivudina i zidovudina.</p>	<p>Na temelju ovih podataka i budući da se ne očekuje značajan učinak ritonavira na farmakokinetiku NRTI-jeva, ne očekuje se da će istodobna primjena ovih lijekova i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost tim istodobno primijenjenim lijekovima.</p>
<p>Abakavir</p>	<p>Ne očekuje se da će istodobna primjena abakavira i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost abakaviru.</p>	
<p>Didanozin (puferirane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oba u jednokratnoj dozi (atazanavir 400 mg, jednokratna doza)</p>	<p>Atazanavir, istodobna primjena s ddI+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max}: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min}: ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, primijenjen 1 sat nakon ddI+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Koncentracije atazanavira jako su se smanjile kad je primijenjen istodobno s didanozinom (puferirane tablete) i stavudinom. Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem pH povezanim s prisutnošću antacida u puferiranim tabletama didanozina.</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije didanozina i stavudina.</p>	<p>Didanozin treba uzeti natašte 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, koji se uzima s hranom. Ne očekuje se da će istodobna primjena stavudina i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost stavudinu.</p>
<p>Didanozin (želučanootporne kapsule) 400 mg, jednokratna doza (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Didanozin (s hranom) Didanozin AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanozin C_{max}: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanozin C_{min}: ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira kad je primijenjen sa želučanootpornim kapsulama didanozina, ali primjena s hranom smanjila je koncentracije didanozina.</p>	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<p>Tenofovir dizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovir dizoproksilfumarata što odgovara 245 mg tenofovir dizoproksila.</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %) * Atazanavir C_{max}: ↓16 % (↓30 % ↔0 %) * Atazanavir C_{min}: ↓23 % (↓43 % ↑2 %) *</p> <p>*U kombiniranoj analizi nekoliko kliničkih ispitivanja, atazanavir/ritonavir 300/100 mg primijenjeni istodobno s tenofovir dizoproksilfumaratom 300 mg (n = 39) uspoređivani su s atazanavirom/ritonaviro 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Djelotvornost lijeka REYATAZ s ritonaviro 100 mg u kombinaciji s tenofovir dizoproksilfumaratom u prethodno liječenih bolesnika dokazana je u kliničkom ispitivanju 045, a u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kliničkom ispitivanju 138 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Mehanizam interakcije između atazanavira i tenofovir dizoproksilfumarata nije poznat.</p>	<p>Kada se REYATAZ primjenjuje istodobno s tenofovir dizoproksilfumaratom, preporučuje se primijeniti 300 mg lijeka REYATAZ sa 100 mg ritonavira i 300 mg tenofovir dizoproksilfumarata (svi se primjenjuju kao jednokratna doza s hranom).</p>
<p>Tenofovir dizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovir dizoproksilfumarata što odgovara 245 mg tenofovir dizoproksila.</p>	<p>Tenofovir dizoproksilfumarat AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovir dizoproksilfumarat C_{max}: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovir dizoproksilfumarat C_{min}: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog nuspojava tenofovir dizoproksilfumarata, uključujući poremećaje bubrega.</p>
<p><i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-jevi)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C_{max}: ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C_{min}: ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena efavirena i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 200 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{max}: ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{min}: ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Kad je uspoređivan s lijekom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan, navečer, bez efavirena. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije efavirena s atazanavirom je indukcija CYP3A4. **Na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja.</p>	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Nevirapin 200 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan) Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom.	Nevirapin AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C _{max} : ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C _{min} : ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavir AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C _{max} : ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C _{min} : ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Kad se uspoređivao s lijekom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg bez nevirapina. Ovo sniženje C _{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije između nevirapina i atazanavira je indukcija enzima CYP3A4.	Ne preporučuje se istodobna primjena nevirapina i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir 400 mg dvaput na dan (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41 % Raltegravir C _{max} : ↑24 % Raltegravir C _{12hr} : ↑77 % Mehanizam je inhibicija UGT1A1.	Nije potrebna prilagodba doze za raltegravir.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Klaritromicin AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromicin C _{max} : ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromicin C _{min} : ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromicin C _{max} : ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromicin C _{min} : ↓62 % (↓66 % ↓58 %) Atazanavir AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavir C _{max} : ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir C _{min} : ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Smanjenje doze klaritromicina može rezultirati supterijskim koncentracijama 14-OH klaritromicina. Mehanizam interakcije klaritromicin/atazanavir je inhibicija CYP3A4.	Ne može se dati preporuka za sniženje doze; stoga je potreban oprez kad se REYATAZ primjenjuje istodobno s klaritromicinom.
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajni učinak na koncentraciju atazanavira.	Ketokonazol i itrakonazol treba primjenjivati s oprezom kad se daju s lijekom REYATAZ s ritonaviro 100 mg jedanput na dan; ne preporučuju se visoke doze ketokonazola i itrakonazola (> 200 mg na dan).
Itrakonazol	Itrakonazol, kao i ketokonazol, jaki je inhibitor kao i supstrat enzima CYP3A4.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
	Na temelju podataka dobivenih s drugim pojačanim inhibitorima proteaze i ketokonazola, gdje je AUC ketokonazola pokazivao trostruko povećanje, očekuje se da će REYATAZ s ritonavikom povećati koncentraciju ketokonazola ili itrakonazola.	
<p>Vorikonazol 200 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom.</p>	<p>Vorikonazol AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazol C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazol C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavir C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavir C_{min}: ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavir C_{max}: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavir C_{min}: ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>U većine bolesnika s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom očekuje se smanjenje izloženosti kako vorikonazolu tako i atazanaviru.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka REYATAZ s ritonavikom osim kad procjena omjera koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.4).</p> <p>U trenutku kada je potrebno liječenje vorikonazolom treba, ako je to moguće, odrediti CYP2C19 genotip bolesnika.</p> <p>Stoga se, ako je ova kombinacija neizbježna, donose sljedeće preporuke sukladno statusu CYP2C19:</p>
<p>Vorikonazol 50 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe bez funkcionalnog CYP2C19 alela.</p>	<p>Vorikonazol AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazol C_{max}: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazol C_{min}: ↑765 % (↑571 % ↑1020 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavir C_{max}: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavir C_{max}: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavir C_{min}: ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - za bolesnike s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom preporučuje se poman klinički nadzor kako bi se uočio eventualni gubitak djelotvornosti vorikonazola (klinički znakovi) i atazanavira (virološki odgovor). - za bolesnike bez funkcionalnog CYP2C19 alela preporučuje se poman nadzor kliničkih i laboratorijskih parametara koji upućuju na nuspojave povezane s vorikonazolom <p>Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.</p>
<p>Flukonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p>	Koncentracije atazanavira i flukonazola nisu bile značajno promijenjene kad se REYATAZ s ritonavikom primjenjivao istodobno s flukonazolom.	Nisu potrebne prilagodbe doze flukonazola i lijeka REYATAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifabutin 150 mg dvaput tjedno (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Rifabutin AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** Rifabutin C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** Rifabutin C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)**</p> <p>**Kad se usporedio samo s rifabutinom 150 mg jedanput na dan. AUC ukupnog rifabutina i 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p> <p>U prethodnim ispitivanjima, rifabutin nije promijenio farmakokinetiku atazanavira.</p>	<p>Kad se daje s lijekom REYATAZ, preporučena doza rifabutina je 150 mg tri puta tjedno u određene dane (na primjer, ponedjeljak-srijeda-petak). Traži se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis, zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje sniženje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane preporučuje se kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Treba imati na umu da primjena doze od 150 mg dvaput tjedno možda neće osigurati optimalnu izloženost rifabutinu, što će dovesti do rizika od razvoja rezistencije na rifampicin i neuspješnog liječenja. Nije potrebna prilagodba doze lijeka REYATAZ.</p>
Rifampicin	<p>Rifampicin je jaki induktor enzima CYP3A4 i pokazalo se da smanjuje AUC atazanavira, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije. Tijekom pokušaja da se prevlada smanjena izloženost povećanjem doze lijeka REYATAZ ili drugih inhibitora proteaze s ritonavikom, opažena je velika učestalost jetrenih reakcija.</p>	<p>Kombinacija rifampicina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	<p>Budući da REYATAZ inhibira CYP3A4, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.</p>	<p>Istodobna primjena kvetiapina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana jer REYATAZ može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećanje koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).</p>
Lurasidon	<p>Zbog inhibicije CYP3A4, očekuje se da će primjena lijeka REYATAZ povisiti razine lurasidona u plazmi.</p>	<p>Istodobna primjena lurasidona i lijeka REYATAZ je kontraindicirana, jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom lurasidona (vidjeti dio 4.3.).</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
LIJEKOVI ZA SMANJENJE ŽELUČANE KISELINE		
<i>Antagonisti H₂ receptora</i>		
Bez tenofovira		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Kod bolesnika koji ne uzimaju tenofovir ako se REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg primjenjuju istodobno s antagonistima H₂ receptora, ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 20 mg dvaput na dan. Ako je potrebna viša doza antagonista H₂ receptora (npr., famotidin 40 mg dvaput na dan ili ekvivalent) može se razmotriti povišenje doze lijeka REYATAZ s ritonavirovom s 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C _{max} : ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir C _{min} : ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir C _{max} : ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir C _{min} : ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca		
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir C _{max} : ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir C _{min} : ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
S tenofovirdizoproksilfumaratom od 300 mg jedanput na dan (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Za bolesnike koji uzimaju tenofovirdizoproksilfumarat, ako se REYATAZ/ritonavir primjenjuju istodobno s tenofovirdizoproksilfumaratom i antagonistom H₂ receptora, preporučuje se povišenje doze lijeka REYATAZ na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 40 mg dvaput na dan.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C _{max} : ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C _{min} : ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C _{max} : ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C _{min} : ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir C _{max} : ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir C _{min} : ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavir C _{max} : ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	
		*Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan i tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg, svi primijenjeni kao jednokratna doza s hranom. Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg s ritonavirovom 100 mg bez tenofovirdizoproksilfumarata, očekuje se da će koncentracije atazanavira biti dodatno smanjene za približno 20 %.
		Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem želučanog pH zbog H ₂ blokatora.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
Omeprazol 40 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonavrirom 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir (am): 2 sata nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C _{max} : ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C _{min} : ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavrirom i inhibitorima protonske pumpe. Ako se prosudi da je ta kombinacija neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze lijeka REYATAZ na 400 mg sa 100 mg ritonavira; ne smiju se prekoračiti doze inhibitora protonske pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg (vidjeti dio 4.4).
Omeprazol 20 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonavrirom 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir (am): 1 sat nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavir C _{max} : ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavir C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓12 %)* *Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s ritonavrirom 100 mg jedanput na dan. Smanjenje AUC, C _{max} i C _{min} nije bilo ublaženo privremenim vremenskim razmakom između povišene doze lijeka REYATAZ s ritonavrirom (400/100 mg jedanput na dan) i omeprazola od 12 sati. Iako se to nije ispitivalo, slični se rezultati očekuju s drugim inhibitorima protonske pumpe. Ovo smanjenje izloženosti atazanaviru može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira s povišenjem želučanog pH zbog inhibitora protonske pumpe.	
<i>Antacidi</i>		
Antacidi i lijekovi koji sadrže pufere	Snižene koncentracije atazanavira u plazmi mogu biti posljedica povišenog želučanog pH ako se antacidi, uključujući puferirane lijekove, primjenjuju s lijekom REYATAZ.	REYATAZ treba primijeniti 2 sata prije ili 1 sat nakon antacida i puferiranih lijekova.
ANTAGONIST ADRENORECEPTORA ALFA 1		
Alfuzosin	Postoji mogućnost povišenih koncentracija alfuzosina koje mogu dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 lijekom REYATAZ i/ili ritonavrirom.	Istodobna primjena alfuzosina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIKOAGULANSI		
<i>Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. direct-acting oral anticoagulants DOAC)</i>		
Apiksaban Rivaroksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija apiksabana i rivaroksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i P-gp-a lijekom REYATAZ/ritonavrirom. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A4 i P-gp-a. REYATAZ je inhibitor CYP3A4. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena apiksabana ili rivaroksabana i lijeka REYATAZ s ritonavrirom.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Dabigatran	Postoji mogućnost povišenih koncentracija dabigatrana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena dabigatrana i lijeka REYATAZ s ritonavinom.
Edoksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija edoksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a lijekom REYATAZ/ritonavinom. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni edoksabana i lijeka REYATAZ. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka koji sadrži edoksaban za odgovarajuće preporuke o doziranju edoksabana u istodobnoj primjeni s inhibitorima P-gp-a.
<i>Antagonisiti vitamina K</i>		
Varfarin	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može povisiti ili sniziti koncentracije varfarina.	Preporučuje se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) tijekom liječenja lijekom REYATAZ, osobito na početku terapije.
ANTIPILEPTICI		
Karbamazepin	Zbog inhibicije CYP3A4, primjena lijeka REYATAZ može povisiti razine karbamazepina u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka karbamazepina, ne može se isključiti smanjena izloženost lijeku REYATAZ.	Karbamazepin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ. Po potrebi treba nadzirati koncentracije karbamazepina u serumu i u skladu s time prilagoditi dozu. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Fenitoin, fenobarbital	Zbog indukcije CYP2C9 i CYP2C19, primjena ritonavira može sniziti razine fenitoina i/ili fenobarbitala u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka fenitoina/fenobarbitala, ne može se isključiti smanjena izloženost lijeku REYATAZ.	Fenobarbital i fenitoin se moraju primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ i ritonavinom. Kada se REYATAZ s ritonavinom primjenjuje istodobno s fenitoinom ili fenobarbitalom, možda će biti potrebna prilagodba doze fenitoina ili fenobarbitala. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Lamotrigin	Zbog indukcije UGT1A4, istodobna primjena lamotrigina i lijeka REYATAZ s ritonavinom može sniziti koncentracije lamotrigina u plazmi.	Lamotrigin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ i ritonavinom. Po potrebi treba nadzirati koncentracije lamotrigina i u skladu s time prilagoditi dozu.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTINEOPLASTICI I IMUNOSUPRESIVI		
<i>Antineoplastici</i>		
Apalutamid	Mehanizam interakcije je indukcija enzima CYP3A4 apalutamidom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom/ritonavirovom.	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirana je zbog mogućeg smanjenja koncentracije atazanavira i ritonavira u plazmi s posljedičnim gubitkom virološkog odgovora i mogućom rezistencijom na tu klasu inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.3). Isto tako, koncentracija apalutamida u serumu može se povećati prilikom istodobne primjene s atazanavirom/ritonavirovom što može potencijalno dovesti do ozbiljnih štetnih događaja, uključujući napadaje.
Enkorafenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobnu primjenu enkorafeniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba izbjegavati zbog mogućeg povećanja koncentracije enkorafeniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala. Ako se istodobna primjena enkorafeniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) ne može izbjeći, treba prilagoditi dozu enkorafeniba u skladu s preporukama za istodobnu primjenu sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 u sažetku opisa svojstava lijeka za enkorafenib.
Ivosidenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobnu primjenu ivosideniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba izbjegavati zbog mogućeg povećanja koncentracije ivosideniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala. Ako se istodobna primjena ivosideniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) ne može izbjeći, treba prilagoditi dozu ivosideniba u skladu s preporukama za istodobnu primjenu sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 u sažetku opisa svojstava lijeka za ivosidenib.
Irinotekan	Atazanavir inhibira UGT i može ometati metabolizam irinotekana, što rezultira pojačanim toksičnim učincima irinotekana.	Ako se REYATAZ primjenjuje istodobno s irinotekanom, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog nuspojava povezanih s irinotekanom.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentracije ovih imunosupresiva mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s lijekom REYATAZ zbog inhibicije CYP3A4.	Preporučuje se češće praćenje terapijskih koncentracija ovih lijekova dok se ne stabiliziraju razine u plazmi
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
<i>Antiarritmici</i>		
Amiodaron, Sistemska lidokain, Kinidin	Koncentracije ovih antiarritmika mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s lijekom REYATAZ. Mehanizam interakcije amiodarona ili sistemskog lidokaina s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A. Kinidin ima uzak terapijski raspon i kontraindiciran je zbog moguće inhibicije enzima CYP3A lijekom REYATAZ.	Traži se oprez i preporučuje se praćenje terapijske koncentracije, kad je dostupno. Istodobna primjena kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Beprihidil	REYATAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena s bepridilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Diltiazem 180 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Diltiazem AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C _{max} : ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C _{min} : ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Dezacetil-diltiazem C _{max} : ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Dezacetil-diltiazem C _{min} : ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Nisu opaženi značajni učinci na koncentracije atazanavira. Postoji produljenje maksimalnog PR intervala u usporedbi sa samim atazanavirom. Istodobna primjena diltiazema i lijeka REYATAZ s ritonavirom nije ispitana. Mehanizam interakcije diltiazema s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A4.	Preporučuje se smanjenje početne doze diltiazema za 50 %, uz kasniju titraciju po potrebi i elektrokardiografski nadzor.
Verapamil	REYATAZ može povisiti koncentracije verapamila u serumu zbog inhibicije enzima CYP3A4.	Potreban je oprez kad se verapamil primjenjuje istodobno s lijekom REYATAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
KORTIKOSTEROIDI		
<p>Deksametazon i drugi kortikosteroidi (svi putevi primjene lijeka)</p>	<p>Istodobna primjena s deksametazonom ili drugim kortikosteroidima koji induciraju enzim CYP3A može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka REYATAZ i razvoja rezistencije na atazanavir i/ili ritonavir. U obzir treba uzeti druge kortikosteroide.</p> <p>Mehanizam interakcije je indukcija enzima CYP3A4 deksametazonom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.</p>	<p>Istodobna primjena s kortikosteroidima (svi putevi primjene lijeka) koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A, osobito u dugoročnoj primjeni, može povisiti rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde. Treba razmotriti moguću korist od liječenja naspram rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida.</p> <p>U slučaju istodobne kutane primjene kortikosteroida osjetljivih na inhibiciju enzima CYP3A, u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni kortikosteroid potražite stanja i primjene koje povećavaju sistemsku apsorpciju tog lijeka.</p>
<p>Flutikazon propionat intranazalno 50 µg 4 puta na dan tijekom 7 dana (ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan)</p> <p>te</p> <p>Kortikosteroidi za inhalaciju/nazalnu primjenu</p>	<p>Razine flutikazon propionata u plazmi značajno su se povisile, dok su se intrinzičke razine kortizola snizile za približno 86 % (90 %-tni raspon pouzdanosti: 82 %-89 %). Jači se učinci mogu očekivati kad se flutikazon propionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde, zabilježeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primjenjivali flutikazon propionat; to se može dogoditi i s drugim kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr., budesonidom. Učinci velike sistemske izloženosti flutikazonu na razinu ritonavira u plazmi još nisu poznati. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.</p> <p>Očekuje se da će istodobna primjena lijeka REYATAZ (s ritonavirirom ili bez njega) i drugih kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu prouzročiti jednake učinke.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirirom i ovih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4, osim ako je moguća korist od liječenja veća od rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti sniženje doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje lokalnih i sistemskih učinaka ili prebacivanje na glukokortikoid koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr., beklometazon). Nadalje, u slučaju prestanka primjene glukokortikoida, može se provesti progresivno smanjenje doze tijekom duljeg razdoblja.</p> <p>Istodobna primjena kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu i lijeka REYATAZ (s ritonavirirom ili bez njega) može povećati koncentraciju kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu u plazmi. Primjenjivati uz oprez. Treba razmotriti alternative primjeni kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu, osobito u dugoročnoj primjeni.</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
EREKTILNA DISFUNKCIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil i vardenafil metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim s PDE5, uključujući hipotenziju, poremećaje vida i prijelaznu. Mehanizam ove interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.	Bolesnike treba upozoriti na ove moguće nuspojave kad se inhibitori PDE5 za erektilnu disfunkciju uzimaju istodobno s lijekom REYATAZ (vidjeti dio 4.4). Vidjeti također PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA u ovoj tablici za dodatne informacije o istodobnoj primjeni lijeka REYATAZ i sildenafilu.
ANTAGONISTI RECEPTORA ZA GONADOTROPIN-OTPUŠTAJUĆI HORMON (GnRH)		
Elagoliks	Mehanizam interakcije je očekivano povećanje izloženosti elagoliksu zbog inhibicije enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobna primjena elagoliksa u dozi od 200 mg dvaput na dan i lijeka REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) u trajanju duljem od mjesec dana ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od štetnih događaja poput gubitka koštanog tkiva i povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza. Istodobnu primjenu elagoliksa u dozi od 150 mg jedanput na dan s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba ograničiti na 6 mjeseci.
INHIBITORI KINAZE		
Fostamatinib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) može povisiti koncentraciju R406, aktivnog metabolita fostamatiniba, u plazmi. Potrebno je nadzirati toksičnost zbog izloženosti metabolitu R406 koja može rezultirati štetnim događajima povezanim s dozom poput hepatotoksičnosti i neutropenije. Možda će biti potrebno sniženje doze fostamatiniba.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (Hypericum perforatum)	Može se očekivati da istodobna primjena gospine trave i lijeka REYATAZ rezultira značajnim sniženjem razine atazanavira u plazmi. Taj učinak možda nastaje zbog indukcije enzima CYP3A4. Postoji rizik od gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3).	Istodobna primjena lijeka REYATAZ i proizvoda koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
HORMONSKA KONTRACENCIJA		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavrirom 100 mg jedanput na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinilestradiol C_{max}: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinilestradiol C_{min}: ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>Norgestimat AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimat C_{max}: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimat C_{min}: ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Iako je koncentracija etinilestradiola bila povišena kad se atazanavir davao sam, zbog toga što atazanavir inhibira enzime UGT i CYP3A4, neto učinak atazanavira/ritonavira je sniženje razina etinilestradiola zbog inducirajućeg učinka ritonavira.</p> <p>Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr. inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probojnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.</p>	Ako se oralna kontracepcija primjenjuje s lijekom REYATAZ s ritonavrirom preporučje se da oralna kontracepcija sadrži najmanje 30 µg etinilestradiola i da se bolesnici istakne važnost redovitog uzimanja kontracepcije kod ovog kontracepcijskog režima. Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavrirom i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progesterone, osim norgestimata, nije ispitana i stoga je treba izbjegavati. Preporučje se neka druga pouzdana metoda kontracepcije.
Etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinilestradiol C_{max}: ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinilestradiol C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretindron AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindron C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretindron C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr. inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probojnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.</p>	
HIPOLIPEMICI		
<i>Inhibitori reduktaze HMG-CoA</i>		
Simvastatin Lovastatin	Metabolizam simvastatina i lovastatina jako ovisi o enzimu CYP3A4 i istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama.	Kontraindicirana je istodobna primjena simvastatina ili lovastatina s lijekom REYATAZ zbog povišenog rizika od miopatije uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, također može biti povećan s primjenom atorvastatina, koji također metabolizira enzim CYP3A4.	Ne preporučje se istodobna primjena atorvastatina s lijekom REYATAZ. Ako je uporaba atorvastatina neophodno potrebna, treba primijeniti najnižu moguću dozu atorvastatina uz poman nadzor sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Pravastatin Fluvastatin	Iako interakcija nije ispitivana, postoji mogućnost povećane izloženosti pravastatinu ili fluvastatinu kada se primjenjuju zajedno s inhibitorima proteaze. Pravastatin se ne metabolizira putem enzima CYP3A4. Fluvastatin se djelomično metabolizira putem enzima CYP2C9.	Potreban je oprez.
<i>Ostali hipolipemici</i>		
Lomitapid	Metabolizam lomitapida jako ovisi o enzimu CYP3A4 i istodobna primjena s lijekom REYATAZ/ritonavirovom može rezultirati povišenim koncentracijama.	Istodobna primjena lomitapida i lijeka REYATAZ s ritonavirovom kontraindicirana je zbog mogućeg rizika od izrazito povišene razine transaminaza i hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama salmeterola i pojačanim nuspojavama povezanim sa salmeterolom. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDI		
Buprenorfin, jedanput na dan, stabilna doza održavanja (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan)	Buprenorfin AUC: ↑67 % Buprenorfin C _{max} : ↑37 % Buprenorfin C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfin AUC: ↑105 % Norbuprenorfin C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfin C _{min} : ↑101 % Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 i UGT1A1. Koncentracije atazanavira (kada se primjenjivao s ritonavirovom) nisu bile značajno promijenjene.	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ i ritonavirovom zahtijeva kliničko praćenje zbog sedacije i kognitivnih učinaka. Može se razmotriti sniženje doze buprenorfina.
Metadon, stabilna doza održavanja (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nisu opaženi značajni učinci na koncentraciju metadona. Budući da se pokazalo da niska doza ritonavira (100 mg dvaput na dan) nema značajan učinak na koncentraciju metadona, na temelju tih se podataka ne očekuje interakcija kod istodobne primjene metadona i lijeka REYATAZ.	Nije potrebna prilagodba doze ako se metadon primjenjuje istodobno s lijekom REYATAZ.
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim sa inhibitorom PDE5. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Nije ustanovljena sigurna i djelotvorna doza sildenafilu u kombinaciji s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil je kontraindiciran kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam opsežno metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena lijeka REYATAZ može jako povećati koncentracije ovih benzodiazepina. Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i benzodiazepina. Na temelju podataka za druge inhibitore enzima CYP3A4, očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više kad se midazolam daje peroralno. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće povišenje razine midazolama u plazmi za 3-4 puta.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s triazolamom ili peroralno primijenjenim midazolamom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), dok je oprez potreban kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i parenteralnog midazolama. Ako se REYATAZ primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba učiniti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili sličnom mjestu koje omogućuje pažljiv klinički nadzor i odgovarajuće zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jednokratne doze midazolama.

Ako se ritonavir izostavi iz preporučenog režima liječenja atazanavirom pojačanim ritonaviirom (vidjeti dio 4.4)

Vrijede iste preporuke za interakcije između lijekova, osim sljedećega:

- Ne preporučuje se istodobna primjena s tenofovirom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, inhibitorima protonske pumpe i buprenorfinom.
- Ne preporučuje se istodobna primjena s famotidinom, ali ako je ona neophodna, atazanavir bez ritonavira treba primijeniti ili 2 sata nakon famotidina ili 12 sati prije njega. Nijedna pojedinačna doza famotidina ne smije biti veća od 20 mg, a ukupna dnevna doza famotidina ne smije biti veća od 40 mg.
- Treba imati na umu da:
 - istodobna primjena apiksabana, dabigatrana ili rivaroksabana i lijeka REYATAZ bez ritonavira može utjecati na koncentracije apiksabana, dabigatrana ili rivaroksabana.
 - istodobna primjena vorikonazola i lijeka REYATAZ bez ritonavira može utjecati na koncentracije atazanavira;
 - istodobna primjena flutikazona i lijeka REYATAZ bez ritonavira može povisiti koncentracije flutikazona u odnosu na koncentracije flutikazona primijenjenog samostalno,
 - ako se istodobno s lijekom REYATAZ bez ritonavira primjenjuje oralni kontraceptiv, preporučuje se da oralni kontraceptiv ne sadrži više od 30 µg etinilestradiola,
 - nije potrebno prilagođavati dozu lamotrigina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) ukazuje da atazanavir nema toksične malformacijske učinke. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka REYATAZ s ritonaviirom može se uzeti u obzir tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik.

U kliničkom je ispitivanju AI424-182 REYATAZ/ritonavir (300/100 mg ili 400/100 mg) u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom bio primijenjen u 41 trudnice tijekom drugog ili trećeg tromjesečja. Šest od 20 (30 %) žena koje su primale REYATAZ/ritonavir 300/100 mg i 13 od 21 (62 %) žene koje su primale REYATAZ/ritonavir 400/100 mg razvilo je hiperbilirubinemiju 3. do 4. stupnja. U kliničkom ispitivanju AI424-182 nije opažen niti jedan slučaj laktacidoze.

Ispitivanjem se procijenilo 40 dojenčadi koja su primala antiretrovirusno profilaktičko liječenje (koje nije uključivalo REYATAZ) i bila negativna na HIV-1 DNK u vrijeme porođaja i/ili tijekom prvih šest mjeseci nakon rođenja. Troje od 20 dojenčadi (15 %) žena liječenih s REYATAZ/ritonavikom 300/100 mg i četvero od 20 dojenčadi (20 %) žena liječenih s REYATAZ/ritonavikom 400/100 mg imalo je bilirubin 3.-4. stupnja. Nije bilo znakova patološke žutice, a šestero od 40 dojenčadi u ovom ispitivanju primilo je fototerapiju u trajanju od najviše 4 dana. Nije bilo zabilježenih slučajeva kernikterusa u novorođenčadi.

Preporuke za doziranje vidjeti u dijelu 4.2, a farmakokinetičke podatke u dijelu 5.2.

Nije poznato hoće li REYATAZ s ritonavikom primijenjen majci tijekom trudnoće pogoršati fiziološku hiperbilirubinemiju i dovesti do kernikterusa novorođenčeta i dojenčeta. U prepartalnom razdoblju, potrebno je razmotriti mogućnost dodatnog nadzora.

Dojenje

Atazanavir je pronađen u majčinom mlijeku. Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba obavijestiti da je tijekom liječenja protokolima koji sadrže lijek REYATAZ zabilježena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka REYATAZ procijenjena je u kombiniranoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u 1806 odraslih bolesnika koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan (1151 bolesnika, srednje trajanje liječenja 52 tjedna i maksimalno trajanje liječenja 152 tjedna) ili REYATAZ 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan (655 bolesnika, srednje trajanje liječenja 96 tjedana i maksimalno trajanje liječenja 108 tjedana).

Nuspojave u bolesnika koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan bile su sukladne nuspojavama u bolesnika koji su primali REYATAZ 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan, osim što su žutica i povišene razine ukupnog bilirubina bile zabilježene češće uz REYATAZ s ritonavikom.

Među bolesnicima koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan ili REYATAZ 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan, jedine vrlo često zabilježene nuspojave bilo koje težine s barem mogućom povezanošću s protokolima koji sadrže REYATAZ i jedan ili više NRTI-jeva bile su mučnina (20 %), proljev (10 %) i žutica (13 %). Među bolesnicima koji su primali REYATAZ 300 mg s ritonavikom 100 mg, učestalost žutice bila je 19 %. U većine slučajeva, žutica je bila zabilježena unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om, s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena nevezano na izloženost tenofoviridizoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika, treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava lijeka REYATAZ temelji se na podacima o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	manje često: preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	manje često: smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija, pojačan apetit
<i>Psijhijatrijski poremećaji:</i>	manje često: depresija, dezorijentacija, anksioznost, nesаница, poremećaj spavanja, abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	često: glavobolja; manje često: periferna neuropatija, sinkopa, amnezija, omaglica, somnolencija, disgeuzija
<i>Poremećaji oka:</i>	često: ikterus bjeloočnica
<i>Srčani poremećaji:</i>	manje često: torsades de pointes ^a rijetko: produljenje QTc intervala ^a , edem, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	manje često: hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:</i>	manje često: dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	često: povraćanje, proljev, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija; manje često: pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, aftozni stomatitis, flatulencija, suha usta
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	često: žutica; manje često: hepatitis, kolelitijaza ^a , kolestaza ^a ; rijetko: hepatosplenomegalija, kolecistitis ^a
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	često: osip; manje često: multififormni eritem ^{a,b} , izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka ^{a,b} , medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a urtikarija, alopecija, pruritus; rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozni osip, ekcem, vazodilatacija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	manje često: mišićna atrofija, artralgiya, mialgija; rijetko: miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	manje često: nefrolitijaza ^a , hematurija, proteinurija, polakizurija; intersticijalni nefritis; kronična bubrežna bolest ^a ; rijetko: bubrežni bolovi
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	manje često: ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	često: umor; manje često: bol u prsištu, malaksalost, pireksija, astenija; rijetko: poremećaj hoda

^aOve su nuspojave utvrđene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, premda, učestalost je procijenjena statističkim izračunom na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih lijeku REYATAZ u randomiziranim kontroliranim i drugim dostupnim kliničkim ispitivanjima (n = 2321).

^bVidjeti opis odabranih nuspojava, za dodatne informacije.

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općenito poznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost osteonekroze nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Metabolički paramateri

Tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi mogu biti povećane tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

Osip i s time povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjereno teške makulopapularne kožne erupcije koje nastaju unutar 3 tjedna od početka terapije lijekom REYATAZ.

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježeni su kod primjene lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Najčešće zabilježeni laboratorijski nalaz u bolesnika koji primaju terapiju lijekom REYATAZ i jednim ili više NRTI-jeva bio je povišen ukupni bilirubin zabilježen pretežno kao povišeni indirektni [nekonjugirani] bilirubin (87 % 1., 2., 3. ili 4. stupnja). Povišenje ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja bilo je zabilježeno u 37 % bolesnika (4. stupanj u 6 %). Među prethodno liječenim bolesnicima koji su primali REYATAZ 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 95 tjedana, 53 % imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni i primali su REYATAZ 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 96 tjedana, 48 % imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Drugi značajni kliničko-laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) zabilježeni u ≥ 2 % bolesnika koji su primali terapijske protokole s lijekom REYATAZ i jednim ili više NRTI-jeva uključivali su: povišenu kreatin kinazu (7 %), povišen omjer alanin aminotransferaze i serumske glutamin-piruvatne transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), nizak broj neutrofila (5 %), povišen omjer aspartat aminotransferaze i serumske glutamat-oksalotene transaminaze (AST/SGOT) (3 %) i povišenu lipazu (3 %).

Dva posto bolesnika liječenih lijekom REYATAZ imalo je istodobno ALT/AST 3.-4. stupnja i povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju AI424-020 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina koji su primali ili formulaciju oralnog praška ili formulaciju kapsule, srednje trajanje liječenja lijekom REYATAZ iznosilo je 115 tjedana. Sigurnosni profil u ovom je ispitivanju općenito bio usporediv s onime u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen i asimptomatski atrioventrikularni blok prvog (23 %) ili drugog stupnja (1 %). Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali REYATAZ bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta iznad gornje granice normale, 3.-4. stupanj), koje je nastalo u 45 % bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima AI424-397 i AI424-451 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 11 godina, srednje trajanje liječenja REYATAZ oralnim praškom iznosilo je 80 tjedana. Nije

prijavljen niti jedan smrtni slučaj. Sigurnosni profil u tim ispitivanjima općenito je bio usporediv s onime u prijašnjim pedijatrijskim ispitivanjima i ispitivanjima na odraslima. Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali REYATAZ oralni prašak bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ GGN, 3.-4. stupanj; 16 %) i povišena vrijednost amilaze (3-4; stupanj 33 %), općenito porijekla koje nije povezano s gušteračom. Povišenje vrijednosti ALT-a je češće prijavljeno u ovim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B ili C

Od 1151 bolesnika koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan, 177 bolesnika istodobno je imalo kroničnu infekciju virusom hepatitisa B ili C, dok je od 655 bolesnika koji su primali atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan, 97 bolesnika istodobno imalo kroničnu infekciju virusom B ili C. Bolesnici s istodobnim infekcijama češće su imali povišene jetrene transaminaze na početku liječenja nego oni bez kroničnog virusnog hepatitisa. Nisu bile opažene razlike u učestalosti povišenja bilirubina između tih bolesnika i onih bez virusnog hepatitisa. Učestalost hepatitisa ili povišenja transaminaza koji su se u bolesnika s istodobnim infekcijama razvili tijekom liječenja lijekom REYATAZ bila je slična onoj pri primjeni komparatorskih protokola (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranje lijekom REYATAZ u ljudi je ograničeno. Zdravi dobrovoljci uzimali su jednokratne doze do 1200 mg bez simptomatskih neželjenih učinaka. Pri visokim dozama koje dovode do visoke izloženosti lijeku može se vidjeti žutica zbog indirektna hiperbilirubinemije (nekonjugirani bilirubin) (bez s time povezanih promjena testova jetrene funkcije) ili produljenje PR intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Liječenje predoziranja lijekom REYATAZ treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i elektrokardiogram (EKG), te promatranja kliničkog stanja bolesnika. Uklanjanje neapsorbiranog atazanavira može se postići poticanjem povraćanja ili ispiranjem želuca, ako za to postoji indikacija. Primjena aktivnog ugljena također se može koristiti kao pomoć u uklanjanju neapsorbiranog lijeka. Ne postoji posebni antidot za predoziranje lijekom REYATAZ. Budući da se atazanavir opsežno metabolizira u jetri i vezan je za proteine plazme u visokom postotku, dijaliza najvjerojatnije neće biti korisna za uklanjanje ovog lijeka u nekoj znatnijoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirotici za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE08

Mehanizam djelovanja

Atazanavir je azapeptidni inhibitor proteaze virusa HIV-1. Taj spoj selektivno inhibira za virus specifičnu obradu virusnih proteina Gag-Pol u stanicama zaraženima virusom HIV-1 te tako sprječava stvaranje zrelih viriona i infekciju drugih stanica.

Antivirusno djelovanje in vitro: Atazanavir u staničnoj kulturi ima anti-HIV-1 (uključujući sve ispitane skupine) i anti-HIV-2 djelovanje.

Rezistencija

Antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja nepojačanim atazanavirom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L, ponekad u kombinaciji s promjenom na A71V, tipična je za rezistenciju na atazanavir. Razine rezistencije na atazanavir bile su od 3,5 do 29 puta veće, bez dokaza fenotipske križne rezistencije na druge inhibitore proteaze. U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja pomoću pojačanog atazanavira u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L nije se pojavila niti u jednog bolesnika koji na početku nije imao supstituciju za rezistenciju na inhibitore proteaze. Supstitucija N88S rijetko je primijećena u bolesnika u kojih atazanavir (s ritonavirovom ili bez njega) nije imao virološki učinak. Iako N88S može pridonijeti smanjenoj osjetljivosti na atazanavir kad se pojavi s drugim supstitucijama za proteazu, u kliničkim ispitivanjima supstitucija N88S sama po sebi ne dovodi uvijek do fenotipske rezistencije na atazanavir ili ne utječe dosljedno na kliničku djelotvornost.

Tablica 3: De novo supstitucije u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i u kojih je podbacila terapija atazanavirom + ritonavirovom (Ispitivanje 138, 96 tjedana)

Učestalost	de novo supstitucija za rezistenciju na inhibitor proteaze (n = 26) ^a
> 20 %	nijedna
10-20 %	nijedna

^aBroj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNA \geq 400 kopija/ml).

Supstitucija M184I/V bila je prisutna u 5 od 26 bolesnika u kojih liječenje lijekom REYATAZ s ritonavirovom nije bilo virološki uspješno i 7 od 26 bolesnika u kojih liječenje lopinavirom/ritonavirovom nije bilo virološki uspješno.

Antiretrovirusno liječenje prethodno liječenih bolesnika

U antiretrovirusnom liječenju prethodno liječenih bolesnika u Ispitivanjima 009, 043 i 045, u 100 izolata iz bolesnika u kojih je terapija atazanavirom, atazanavirom s ritonavirovom ili atazanavirom sa sakviniavirom bila virološki neuspješna utvrđeno je da se razvila rezistencija na atazanavir. Od 60 izolata iz bolesnika liječenih atazanavirom ili atazanavirom s ritonavirovom, 18 (30 %) je imalo fenotip I50L, prethodno opisan u bolesnika koji prije nisu bili liječeni.

Tablica 4: De novo supstitucije u prethodno liječenih bolesnika u kojih terapija atazanavirom s ritonavirovom nije bila uspješna (Ispitivanje 045, 48 tjedana)

Učestalost	de novo supstitucije za rezistenciju na inhibitor proteaze (n = 35) ^{a,b}
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10-20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^aBroj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNA \geq 400 kopija/ml).

^bDeset bolesnika imalo je na početku fenotipsku rezistenciju na atazanavir s ritonavirovom (promjena ekspresije [FC] > 5,2 puta). FC osjetljivosti u staničnoj kulturi u odnosu na referentni divlji tip ispitala se pomoću PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Niti jedna od de novo supstitucija (vidjeti tablicu 4) nije specifična za atazanavir i može odražavati ponovnu pojavu stare rezistencije na atazanavir s ritonavirovom u prethodno liječene populacije u Ispitivanju 045.

Rezistencija u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom uglavnom nastaje nakupljanjem glavne i sporednih supstitucija za rezistenciju, prethodno opisanih kao supstitucije koje sudjeluju u rezistenciji na inhibitor proteaze.

Klinički rezultati

U odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 138 međunarodno je, randomizirano, multicentrično, prospektivno ispitivanje otvorenog tipa u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kojem se REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg jedanput na dan) uspoređivao s lopinavirom/ritonavir (400 mg/100 mg dvaput na dan), gdje su obje te kombinacije bile davane zajedno s fiksnom dozom tenofoviridizoproksilfumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete, jedanput na dan). U skupini koja je primala REYATAZ/ritonavir utvrđena je antivirusna djelotvornost slična (neinferiorna) onoj u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, što je procijenjeno na temelju udjela bolesnika s HIV RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu (tablica 5).

Analize podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana liječenja pokazala je trajnost antivirusnog djelovanja (tablica 5).

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 138^a

Parametar	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvaput na dan) n = 443	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNA < 50 kopija/ml, %				
Svi bolesnici ^d	78	74	76	68
Približna razlika [95 % CI] ^d	48. tjedan: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] 96. tjedan: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analiza prema protokolu ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Procjena razlike ^e [95 % CI]	48. tjedan: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] 96. tjedan: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopija/ml, % prema početnim značajkama^d				
HIV RNK				
< 100 000 kopija/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopija/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Broj CD4 stanica				
< 50 stanica/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 do < 100 stanica/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 do < 200 stanica/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 stanica/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNA prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml				
Svi bolesnici	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³				
Svi bolesnici	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³ prema početnim značajkama				
HIV RNA				
< 100 000 kopija/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopija/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^aProsječni broj CD4 stanica na početku iznosio je 214 stanica/mm³ (raspon od 2 do 810 stanica/mm³) i prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,94 log₁₀ kopija/ml (raspon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml)

^bREYATAZ/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^cLopinavir/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^dAnaliza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^eAnaliza prema protokolu: isključujući one koji nisu dovršili ispitivanje i bolesnike s velikim odstupanjima od protokola.

^fBroj bolesnika koji su se mogli procijeniti.

Podaci o ukidanju ritonavira iz režima pojačanog atazanavirom (vidjeti dio 4.4)

Ispitivanje 136 (INDUMA)

U otvorenom, randomiziranom, usporednom ispitivanju provedenom nakon 26 do 30 tjednog uvodnog liječenja lijekom REYATAZ u dozi od 300 mg + ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan i dvama NRTI-ma u ispitanika s HIV infekcijom i potpuno suprimiranom replikacijom HIV-a, kombinacija nepojačanog lijeka REYATAZ u dozi od 400 mg jedanput na dan i dvaju NRTI-ja tijekom 48-tjedne faze održavanja (n = 87) postigla je sličnu antivirusnu djelotvornost kao i REYATAZ + ritonavir i dva NRTI-ja (n = 85), što je utvrđeno na temelju udjela ispitanika s HIV RNA < 50 kopija/ml: 78 % ispitanika liječenih nepojačanim lijekom REYATAZ i dvama NRTI-ma u usporedbi sa 75 % ispitanika liječenih lijekom REYATAZ s ritonavirovom i dvama NRTI-ma.

U jedanaest ispitanika (13 %) u skupini liječenoj nepojačanim lijekom REYATAZ i 6 (7 %) ispitanika u skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir virusno je opterećenje ponovno postalo mjerljivo. Četiri ispitanika liječena nepojačanim lijekom REYATAZ i 2 u skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir imala su HIV RNA > 500 kopija/ml tijekom faze održavanja. Ni u jednoga ispitanika u tim dvjema skupinama nije zabilježen razvoj rezistencije na inhibitore proteaze. Supstitucija M184V u reverznoj transkriptazi, koja uzrokuje rezistenciju na lamivudin i emtricitabin, otkrivena je u 2 ispitanika liječena nepojačanim lijekom REYATAZ i 1 ispitanika koji je primao REYATAZ + ritonavir.

Zabilježen je manji broj prekida liječenja u skupini liječenoj nepojačanim lijekom REYATAZ (1 naspram 4 ispitanika u skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir). U skupini liječenoj nepojačanim lijekom REYATAZ zabilježeno je manje slučajeva hiperbilirubinemije i žutice nego u skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir (18 naspram 28 ispitanika).

U odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 045 randomizirano je, multicentrično ispitivanje u kojem su REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jedanput na dan) i REYATAZ/sakvinavir (400/1200 mg jedanput na dan) uspoređivani s lopinavirom + ritonavirovom (400/100 mg, fiksna kombinacija doza, dvaput na dan), a svaka se od tih terapija primjenjivala u kombinaciji s tenofoviridizoproksilfumaratom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8) i jednim NRTI-jem u bolesnika u kojih je dva ili više prethodnih protokola s najmanje jednim inhibitorom proteaze, NRTI-jem i NNRTI-jem bilo virološki neuspješno. Prosječno trajanje prethodne izloženosti randomiziranih bolesnika antiretrovirusnim lijekovima iznosilo je 138 tjedana za inhibitore proteaze, 281 tjedana za NRTI-jeve i 85 tjedana za NNRTI-jeve. Na početku je 34 % bolesnika primalo inhibitor proteaze, a 60 % je primalo neki NNRTI. Petnaest od 120 (13 %) bolesnika u terapijskoj skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir i 17 od 123 (14 %) bolesnika u skupini koja je primala lopinavir + ritonavir imalo je četiri ili više supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10, M46, I54, V82, I84 i L90. Trideset dva posto bolesnika u ovom ispitivanju imalo je virusni soj s manje od dvije supstitucije za rezistenciju na NRTI.

Primarni ishod bila je vremenski uprosječena razlika između početne vrijednosti HIV RNA i vrijednosti u 48. tjednu (tablica 6).

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 48. tjednu^a i 96. tjednu (Ispitivanje 045)

Parametar	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvaput na dan) n = 123		Vremenski uprosječena razlika ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNA prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml						
Svi bolesnici	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNA < 50 kopija/ml, %^f (bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						
Svi bolesnici	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP

Parametar	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvaput na dan) n = 123		Vremenski uprosječna razlika ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNA < 50 kopija/ml prema odabranim supstancijama za rezistenciju na inhibitor proteaze na početku ispitivanja,^{e, g} % bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³						
Svi bolesnici	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NP	NP

^aProsječni početni broj CD4 stanica iznosio je 337 stanica/mm³ (raspon: 14 do 1543 stanica/mm³) i prosječna početna razina HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,4 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml).

^bATV/RTV s tenofovirdizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^cLPV/RTV s tenofovirdizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^dInterval pouzdanosti.

^eBroj bolesnika koje se moglo procijeniti.

^fAnaliza prema planiranom liječenju, a vrijednosti koje su nedostajale smatrale su se neuspjehom. Bolesnici s odgovorom na LPV/RTV koji su završili liječenje prije 96. tjedna isključeni su iz analize podataka 96. tjedna. Udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml bio je 53 % odnosno 43 % za ATV/RTV i 54 % odnosno 46 % za LPV/RTV u 48. odnosno 96. tjednu.

^gOdabrane supstitucije uključuju svaku promjenu na položajima: L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 i L90 (0-2, 3, 4 ili više) na početku.

NP = nije primjenjivo.

Nakon 48 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNA u odnosu na početnu vrijednost uz REYATAZ s ritonavirovom bila je slična (neinferiorna) onoj uz lopinavir s ritonavirovom. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata (vremenski uprosječna razlika od 0,11, 97,5 % interval pouzdanosti [-0,15, 0,36]) dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml (< 50 kopija/ml) u skupini koja je primala REYATAZ s ritonavirovom iznosio je 55 % (40 %), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavirovom 56 % (46 %).

Nakon 96 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNA u odnosu na početnu vrijednost uz REYATAZ s ritonavirovom i lopinavir s ritonavirovom zadovoljila je kriterij neinferiornosti na temelju opaženih slučajeva. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml (< 50 kopija/ml) u skupini koja je primala REYATAZ s ritonavirovom iznosio je 84 % (72 %), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavirovom 82 % (72 %). Važno je primijetiti da je u vrijeme analize podataka iz 96. tjedna u ispitivanju ostalo ukupno 48 % bolesnika.

Pokazalo se da je REYATAZ sa sakvinavirovom inferioran kombinaciji lopinavira s ritonavirovom.

Pedijatrijska populacija

Procjena farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti lijeka REYATAZ temelji se na podacima iz multicentričnog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa AI424-020 koje je provedeno u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 21 godine. U ovom su ispitivanju ukupno 182 pedijatrijska bolesnika (81 koji prethodno nisu bili liječeni i 101 prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima) primala REYATAZ (kapsule ili u prašku) jedanput na dan, s ritonavirovom ili bez njega, u kombinaciji s dva NRTI-ja.

Klinički podaci iz ovog ispitivanja nisu prikladni da bi se podržala primjena atazanavira (s ritonavirovom ili bez njega) u djece mlađe od 6 godina.

Podaci o djelotvornosti opaženoj u 41 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 18 godina koji su primali REYATAZ kapsule s ritonavirovom prikazani su u tablici 7. U pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, prosječni početni broj CD4 stanica bio je 344 stanice/mm³ (raspon: 2 do 800 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,67

\log_{10} kopija/ml (raspon: 3,70 do 5,00 \log_{10} stanica/ml). U prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika, prosječni početni broj CD4 stanica iznosio je 522 stanica/mm³ (raspon: 100 do 1157 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi iznosila je 4,09 \log_{10} kopija/ml (raspon: 3,28 do 5,00 \log_{10} kopija/ml).

Tablica 7: Ishodi djelotvornosti (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 18 godina) u 48. tjednu (Ispitivanje AI424-020)

Parametar	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni REYATAZ kapsulama i ritonaviro (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 16	Bolesnici koji su prethodno bili liječeni REYATAZ kapsulama i ritonaviro (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 25
HIV RNA < 50 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³		
Svi bolesnici	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNA < 50 kopija/ml prema početnim odabranim supstitucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze,^c % (bolesnici s odgovorom/bolesnici koje se moglo procijeniti^d)		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥ 4	NP	0 (0/3)

^aAnaliza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^bBroj bolesnika koji se mogao procijeniti.

^cGlavna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; sporedna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^dUključuje bolesnike s početnim podacima o rezistenciji.

NP = nije primjenjivo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika atazanavira ispitana je u zdravih dobrovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između te dvije skupine opažene su značajne razlike. Farmakokinetika atazanavira pokazuje nelinearni oblik.

Apsorpcija: U bolesnika zaraženih HIV-om (n = 33, kombinirana ispitivanja), višestruka primjena lijeka REYATAZ 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan s hranom dovela je do geometrijske sredine (CV %) C_{max} atazanavira od 4466 (42 %) ng/ml, uz vrijeme do postizanja C_{max} od približno 2,5 sati. Geometrijska sredina (CV %) C_{min} atazanavira iznosila je 654 (76 %) ng/ml, a AUC atazanavira 44 185 (51 %) ng•h/ml.

U bolesnika zaraženih HIV-om (n = 13), višestruka primjena lijeka REYATAZ u dozi od 400 mg (bez ritonavira) jedanput na dan s hranom dovela je do geometrijske srednje vrijednosti (CV %) C_{max} atazanavira od 2298 (71) ng/ml, uz vrijeme do postizanja C_{max} od približno 2,0 sati. Geometrijska srednja vrijednost (CV %) C_{min} atazanavira iznosila je 120 (109) ng/ml, a AUC atazanavira 14 874 (91) ng•h/ml.

Utjecaj hrane: Istodobna primjena lijeka REYATAZ i ritonavira s hranom optimizira bioraspoloživost atazanavira. Istodobna primjena jednokratne doze lijeka REYATAZ od 300 mg i doze ritonavira od 100 mg uz lagani obrok rezultirala je povećanjem AUC-a za 33 % i povećanjem C_{max} i 24-satne koncentracije atazanavira za 40 % u odnosu na primjenu natašte. Istodobna primjena s obrokom bogatim mastima nije utjecala na AUC atazanavira u odnosu na stanje natašte i C_{max} je bio unutar 11 % vrijednosti natašte. Dvadesetčetverosatna koncentracija nakon obroka bogatog mastima bila je

povišena za približno 33 % zbog odgođene apsorpcije; medijan T_{max} povisio se s 2,0 na 5,0 sati. Primjena lijeka REYATAZ s ritonavirovom uz lagani obrok ili obrok bogat mastima smanjila je koeficijent varijacije AUC i C_{max} za približno 25 % u usporedbi s onima natašte. Da bi se pojačala bioraspoloživost i minimalizirala varijabilnost, REYATAZ je potrebno uzimati s hranom.

Distribucija: Približno je 86 % atazanavira bilo vezano za proteine u ljudskom serumu u rasponu koncentracija od 100 do 10 000 ng/ml. Atazanavir se veže i za alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i albumin u sličnoj mjeri (89 % odnosno 86 %, pri 1000 ng/ml). U ispitivanju višestrukih doza u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali doze od 400 mg atazanavira jedanput na dan uz lagani obrok tijekom 12 tjedana, atazanavir je otkriven u cerebrospinalnom likvoru i sjemenu.

Metabolizam: Ispitivanja u ljudi i ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se atazanavir prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 do oksigeniranih metabolita. Metaboliti se potom izlučuju u žuč u obliku slobodnih ili glukuroniziranih metabolita. Dodatni manji metabolički putovi sastoje se od N-dezalkilacije i hidrolize. Opisana su dva manja metabolita atazanavira u plazmi. Nijedan metabolit nije pokazao antivirusno djelovanje *in vitro*.

Eliminacija: Nakon jednokratne doze od 400-mg ^{14}C -atazanavira, 79 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 13 % u mokraći. Neizmijenjeni lijek činio je približno 20 % primijenjene doze u stolici, a 7 % u mokraći. Prosječno se 7 % lijeka izlučilo mokraćom u neizmijenjenom obliku nakon 2 tjedna primjene doze od 800 mg jedanput na dan. U odraslih bolesnika zaraženih HIV-om (n = 33, kombinirana ispitivanja), prosječni poluvijek unutar intervala doziranja atazanavira iznosio je 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 300 mg na dan zajedno s ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan, uz lagani obrok.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: U zdravih je ispitanika eliminacija neizmijenjenog atazanavira putem bubrega iznosila približno 7 % primijenjene doze. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za REYATAZ s ritonavirovom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. REYATAZ (bez ritonavira) ispitan je u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n = 20), uključujući one na hemodijalizi, pomoću višestrukih doza od 400 mg jedanput na dan. Iako je ovo ispitivanje imalo neka ograničenja (tj., nisu ispitane koncentracije nevezanog lijeka), rezultati ukazuju na to da su farmakokinetički parametri atazanavira bili smanjeni za 30 % do 50 % u bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Mehanizam ovog smanjenja nije poznat. (Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Oštećenje funkcije jetre: Atazanavir se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre. REYATAZ (bez ritonavira) ispitivao se u odraslih ispitanika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (14 ispitanika s Child-Pugh stadijem B i 2 ispitanika s Child-Pugh stadijem C) nakon primjene jednokratne doze od 400 mg. Srednja vrijednost $AUC_{(0-\infty)}$ bila je 42 % veća u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nego u zdravih ispitanika. Srednja vrijednost poluvijeka atazanavira u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre iznosila je 12,1 sat, dok je u zdravih ispitanika iznosila 6,4 sata. Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku atazanavira nakon doze od 300 mg s ritonavirovom nisu ispitani. U bolesnika s umjerenom do teško oštećenom funkcijom jetre očekuju se povišene koncentracije atazanavira primijenjenog s ritonavirovom ili bez njega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Dob/Spol: Ispitivanje farmakokinetike atazanavira provedeno je u 59 zdravih muškaraca i žena (29 mladih, 30 starijih). Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih razlika na temelju dobi ili spola.

Rasa: Analiza populacijske farmakokinetike uzoraka iz kliničkih ispitivanja faze II pokazala je da rasa ne utječe na farmakokinetiku atazanavira.

Trudnoća:

Farmakokinetički podaci prikupljeni u trudnica zaraženih HIV-om koje su uzimale REYATAZ kapsule s ritonavirovom prikazani su u tablici 8.

Tablica 8: Farmakokinetika atazanavira s ritonavirovom u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica zaraženih HIV-om u sitom stanju

Farmakokinetički parametar	atazanavir 300 mg s ritonavirovom 100 mg		
	2. tromjesečje (n = 9)	3. tromjesečje (n = 20)	Nakon porođaja ^a (n = 36)
C _{max} ng/mL Geometrijska sredina (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Geometrijska sredina (CV %)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Geometrijska sredina (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Utvrđeno je da su vršne koncentracije i AUC atazanavira približno 26-40 % više tijekom postpartalnog razdoblja (4-12 tjedana) od onih prethodno opaženih u bolesnica zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne. Najniže koncentracije atazanavira u plazmi bile su približno dvostruko više tijekom postpartalnog razdoblja u usporedbi s onima prethodno opaženima u bolesnica zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne.

^b C_{min} je koncentracija 24 sata nakon doze.

Pedijatrijska populacija

Vidi se trend prema većem klirensu u mlađe djece, kad se normalizira prema tjelesnoj težini. Kao posljedica, opaženi su veći omjeri vršnih i najnižih vrijednosti no očekuje se da kod preporučenih doza, geometrijska srednja vrijednost i izloženosti atazanaviru (C_{min}, C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika bude slična onoj primijećenoj u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenih u miševa, štakora i pasa, nalazi povezani s atazanavirovom općenito su bili ograničeni na jetru i uključivali su općenito minimalna do blaga povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima, hepatocelularnu vakuolizaciju i hipertrofiju te, samo u ženki miša, nekrozu pojedinačnih jetrenih stanica. Sistemska izloženost miševa (mužjaka), štakora i pasa atazanaviru primijenjenom u dozama koje su povezane s jetrenim promjenama bila je barem jednaka onoj opaženoj u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. U ženki miša, izloženost atazanaviru u dozi koja je izazvala nekrozu pojedinačnih stanica bila je 12 puta veća od izloženosti u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. Kolesterol i glukoza u serumu bili su minimalno do blago povišeni u štakora, ali ne u miševa ili pasa.

Tijekom ispitivanja *in vitro*, klonirani kalijev kanal iz ljudskog srca (hERG) bio je inhibiran za 15 % kod koncentracije (30 μM) atazanavira koja je odgovarala 30 puta većoj koncentraciji slobodnog lijeka pri C_{max} u ljudi. Slične koncentracije atazanavira povećale su trajanje akcijskog potencijala za 13 % (APD₉₀) u ispitivanju na Purkinjeovim vlaknima kunića. Elektrokardiografske promjene (sinusna bradikardija, produljenje PR intervala, produljenje QT intervala i produljenje QRS kompleksa) bile su opažene samo u početnom dvotjednom ispitivanju oralne toksičnosti provedenom u pasa. Sljedeća ispitivanja oralne toksičnosti u pasa u trajanju od 9 mjeseci nisu pokazala elektrokardiografske promjene povezane s lijekom. Klinička važnost ovih nekliničkih podataka nije poznata. Mogući učinci ovog lijeka na srce u ljudi ne mogu se isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U slučajevima predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost produljenja PR intervala (vidjeti dio 4.9).

U ispitivanju učinaka na plodnost i rani embrionalni razvoj, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u štakora ili kunića pri maternalno toksičnim dozama. U skotnih ženki kunića opažene su velike lezije na želucu i crijevima u mrtvih ženki kunića ili ženki kunića na umoru pri maternalnim dozama koje su bile 2 ili 4 puta veće od najviše doze primijenjene u zaključnom ispitivanju embrionalnog razvoja. Procjena prednatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pokazala je da je atazanavir izazvao prolazno smanjenje tjelesne težine u potomstva pri maternalno toksičnim dozama. Sistemska izloženost atazanaviru u dozama koje su rezultirale maternalnom toksičnošću bila je barem jednaka ili nešto veća od one opažene u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan.

Atazanavir je pokazao negativan rezultat na Amesovom testu reverznih mutacija, ali nije izazvao kromosomske aberacije *in vitro* u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. U ispitivanjima *in vivo* u štakora, atazanavir nije izazvao nastanak mikronukleusa u koštanoj srži, oštećenje DNA u duodenumu (kometni test) ili neplanirani popravak DNA u jetri pri koncentracijama u plazmi i tkivu većima od onih koje su bile klastogene *in vitro*.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti atazanavira u miševa i štakora opažena je povećana učestalost benignih adenoma jetre, ali samo u ženki miša. Povećana učestalost benignih adenoma jetre u ženki miša vjerojatno je bila posljedica citotoksičnih promjena u jetri koje su se očitovale nekrozom pojedinačnih stanica i smatra se da nema važnost za ljude pri namjeravanoj terapijskoj izloženosti. Nisu se pronašli znakovi tumorogenog djelovanja u mužjaka miša ili u štakora.

Atazanavir je povećao neprozirnost goveđih rožnica u jednom *in vitro* ispitivanju nadraženosti oka, što ukazuje na to da može biti iritans za oči u slučaju izravnog kontakta s okom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule: krosповidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171)

Plava tinta sadrži: šelak, propilenglikol, amonijev hidroksid i indigokarmin (E132)

Bijela tinta sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol i simetikon

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule: krosповidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171)

Plava tinta sadrži: šelak, propilenglikol, amonijev hidroksid i indigokarmin (E132)

Bijela tinta sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol i simetikon

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule: krosповidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171)

Bijela tinta sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol i simetikon

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule: krosповidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, crveni željezov oksid, crni željezov oksid, žuti željezov oksid, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171)

Bijela tinta sadrži: šelak, titanijev dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol i simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule

Jedna kutija sadrži jednu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 tvrdih kapsula.

Jedna kutija sadrži 60 x 1 kapsulu; 10 blister kartica sa 6 x 1 kapsulom u perforiranom Al/Al blisteru djeljivom na pojedinačne doze.

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule

Jedna kutija sadrži jednu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 tvrdih kapsula.

Jedna kutija sadrži 60 x 1 kapsulu; 10 blister kartica sa 6 x 1 kapsulom u perforiranom Al/Al blisteru djeljivom na pojedinačne doze.

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule

Jedna kutija sadrži jednu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) ili tri boce od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 tvrdih kapsula.

Jedna kutija sadrži 60 x 1 kapsulu; 10 blister kartica sa 6 x 1 kapsulom u perforiranom Al/Al blisteru djeljivom na pojedinačne doze.

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule

Jedna kutija sadrži jednu bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE) ili tri boce od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 30 tvrdih kapsula.

Jedna kutija sadrži 30 x 1 kapsulu; 5 blister kartica sa 6 x 1 kapsulom u perforiranom Al/Al blisteru djeljivom na pojedinačne doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. veljače 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 50 mg oralni prašak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica s 1,5g oralnog praška sadrži 50 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 63 mg aspartama, 1305,15 mg saharoze po vrećici (1,5 g oralnog praška).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Bjelkast do blijedo žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REYATAZ oralni prašak koji se primjenjuje istodobno s niskom dozom ritonavira, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg koji su zaraženi virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju dostupnih viroloških i kliničkih podataka u odraslih bolesnika, ne očekuje se da će liječenje biti korisno u bolesnika zaraženih sojevima koji su rezistentni na više inhibitora proteaze (≥ 4 mutacije rezistencije na inhibitore proteaze). Odabir lijeka REYATAZ za liječenje već liječenih odraslih i pedijatrijskih bolesnika treba biti utemeljen na pojedinačnom testiranju virusne rezistencije i prethodnom liječenju pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg)

Doza atazanavir oralnog praška i ritonavira za pedijatrijske bolesnike temelji se na tjelesnoj težini, kako je prikazano u tablici 1. REYATAZ oralni prašak mora se uzimati s ritonaviirom i s hranom.

Tablica 1: Doza REYATAZ oralnog praška s ritonaviirom za pedijatrijske bolesnike^a (najmanje 3 mjeseca starosti i tjelesne težine od najmanje 5 kg)

Tjelesna težina (kg)	Doza lijeka REYATAZ jedanput na dan	Doza ritonavira jedanput na dan
najmanje 5 do manje od 15	200 mg (4 vrećice ^b)	80 mg ^c
najmanje 20 do manje od 35	250 mg (5 vrećica ^b)	80 mg ^c
najmanje 35	300 mg (6 vrećica ^b)	100 mg ^d

^aIste preporuke vezano uz vrijeme i maksimalnu dnevnu dozu istodobno primijenjenog inhibitora protonske pumpe ili antagonista H₂-receptora u odraslih također se primjenjuju na pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.5)

^bJedna vrećica sadrži 50 mg atazanavira.

^cRitonavir oralna otopina

^dRitonavir oralna otopina ili kapsule/tablete

REYATAZ kapsule dostupne su za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 6 godina starosti i tjelesne težine od najmanje 15 kg koji mogu progutati kapsule (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za REYATAZ kapsule). Preporučuje se prijelaz s REYATAZ oralnog praška na REYATAZ kapsule čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kada se prelazi na s jedne formulacije na drugu, možda će biti potrebna promjena doze. Provjerite tablicu doziranja za određenu formulaciju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za REYATAZ kapsule).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze. Ne preporučuje se primjenjivati REYATAZ s ritonaviirom u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

REYATAZ s ritonaviirom nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. REYATAZ s ritonaviirom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. REYATAZ se ne smije se primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće:

REYATAZ od 300 mg s ritonaviirom od 100 mg možda neće osigurati dovoljnu izloženost atazanaviru, osobito kad djelovanje atazanavira ili cijelog terapijskog protokola može biti promijenjeno zbog rezistencije na lijek. Budući da su dostupni podaci ograničeni i da postoji varijabilnost između bolesnika tijekom trudnoće, može se razmotriti mogućnost praćenja koncentracije lijeka tijekom liječenja kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost.

Rizik od daljnjeg smanjenja izloženosti atazanaviru očekuje se kad se atazanavir daje s lijekovima za koje se zna da smanjuju izloženost atazanaviru (npr. tenofoviridizoproksil ili antagonisti H₂-receptora).

- Ako je potrebno primijeniti tenofoviridizoproksil ili antagonist H₂-receptora, možda će trebati razmotriti povećanje doze lijeka REYATAZ na 400 mg primijenjenu s ritonaviirom od 100 mg uz praćenje koncentracije lijeka (vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).
- Ne preporučuje se primjenjivati REYATAZ s ritonaviirom u trudnica koje primaju i tenofoviridizoproksil i antagonist H₂-receptora

Tijekom postpartalnog razdoblja:

Nakon mogućeg smanjenja izloženosti atazanaviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja, izloženost atazanaviru može biti povećana tijekom prva dva mjeseca nakon porođaja (vidjeti dio 5.2). Stoga, bolesnice u postpartalnom razdoblju treba pažljivo pratiti zbog nuspojava.

- Tijekom ovog vremena, bolesnice u postpartalnom razdoblju trebaju nastaviti s istom dozom kakva se preporučuje bolesnicama koje nisu trudne, uključujući one koje istodobno primaju lijekove za koje se zna da utječu na izloženost atazanaviru (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijski bolesnici (mlađi od 3 mjeseca)

REYATAZ nije ispitan u djece mlađe od 3 mjeseca starosti i ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od kernikterusa.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

REYATAZ oralni prašak treba uzeti/dati s hranom (npr. kašica od jabuke ili jogurt) ili s pićem (npr. mlijeko, dojenačka formula ili voda) za dojenčad koja može piti iz čaše. Za mlađu dojenčad (mlađu od 6 mjeseci) koja ne može jesti krutu hranu ili piti iz čaše, REYATAZ oralni prašak može se pomiješati s dojenčakom formulom i dati pomoću oralne štrcaljke, koja se može zatražiti od ljekarnika. Primjena lijeka REYATAZ i dojenačke formule putem dječje bočice se ne preporučuje jer se možda ne bi dala puna doza.

Za detalje o pripremi i primjeni REYATAZ oralnog praška i Upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena sa simvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija rifampicina s istodobnom niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.5)

Istodobna primjena inhibitora PDE5, sildenafil, samo kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) (vidjeti dio 4.5). Za istodobnu primjenu sildenafil zbog liječenja erektilne disfunkcije, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati izoenzima CYP3A4 citokroma P450 i imaju uzak terapijski raspon (npr. kvetiapin, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, lurasidon, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam (za mjere opreza kod parenteralno primijenjenog midazolama, vidjeti dio 4.5) lomitapid i alkaloidi ergota, osobito ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijekova koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s apalutamidom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavinom u dozama višima od 100 mg jedanput na dan nije klinički procijenjena. Primjena viših doza ritonavira može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) te se stoga ne preporučuje. Samo kad se atazanavir s ritonavinom primjenjuje istodobno s efavirenzom može se razmotriti povišenje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan. U tom je slučaju obavezan strogi klinički nadzor (vidjeti Interakcije s drugim lijekovima, niže).

Bolesnici s drugim istodobno prisutnim bolestima

Oštećenje funkcije jetre

Atazanavir se prvenstveno metabolizira u jetri, pa su u bolesnika s oštećenjem jetre bile opažene povišene koncentracije atazanavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Sigurnost i djelotvornost lijeka REYATAZ nije ustanovljena u bolesnika sa značajnom osnovnom bolešću jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije zbog

hepatitisa B ili C treba provjeriti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije i trebaju biti pod nadzorom sukladno standardnoj praksi. Ako se u tih bolesnika dokaže pogoršanje bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze. Međutim, REYATAZ se ne preporučuje u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Produljenje QT intervala

U kliničkim je ispitivanjima opaženo asimptomatsko produljenje PR intervala povezano s dozom lijeka REYATAZ. Potreban je oprez kod primjene lijekova za koje se zna da produljuju PR interval. U bolesnika s već prisutnim poremećajima provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) REYATAZ treba primjenjivati s oprezom i samo ako su koristi od liječenja veće od rizika (vidjeti dio 5.1). Osobit se oprez treba primijeniti kad se REYATAZ propisuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu produljiti QT interval i/ili u bolesnika s već prisutnim čimbenicima rizika (bradikardija, kongenitalno produljeni QT interval, poremećaji elektrolita) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici s hemofilijom

U osoba s hemofilijom A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeni su slučajevi pojačanog krvarenja, uključujući spontani nastanak kožnih hematoma i hemartroze. Nekim se bolesnicima dodatno davao faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva nastavilo se s liječenjem inhibitorima proteaze ili se liječenje ponovno uvelo ako je bilo prekinuto. Smatra se da postoji uzročno-posljedična veza, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnici s hemofilijom stoga trebaju biti svjesni povećane mogućnosti krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da REYATAZ (s ili bez ritonavira) izaziva dislipidemiju u manjem opsegu nego drugi slični lijekovi.

Hiperbilirubinemija

U bolesnika koji su primali REYATAZ nastupilo je reverzibilno povišenje indirektnog (nekonjugiranog) bilirubina povezano s inhibicijom UDP-glukuronozil transferaze (UGT) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provjeriti alternativne uzroke povišenja jetrenih transaminaza koje može nastati uz povišenje bilirubina u bolesnika koji primaju REYATAZ. Može se razmotriti primjena drugih antiretrovirusnih lijekova ako su žutilo kože ili sklera bolesniku neprihvatljivi. Ne preporučuje se snižavati dozu atazanavira zato što to može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.

Indinavir je također povezan s indirektnom (nekonjugirani bilirubin) hiperbilirubinemijom zbog inhibicije UGT. Kombinacije lijeka REYATAZ i indinavira nisu ispitane pa se ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.5).

Kolelitijaza

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježena je kolelitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. Ako se pojave znakovi i simptomi kolelitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Kronična bubrežna bolest

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om, s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena nevezano na izloženost tenofovirdizoprosilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika, treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.8).

Nefrolitijaza

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježena je nefrolitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. U nekim slučajevima, nefrolitijaza je povezana s akutnim zatajenjem bubrega ili bubrežnom insuficijencijom. Ako se pojave znakovi i simptomi nefrolitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije zapažene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka osteonekroze (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnicima treba preporučiti da potraže liječnički savjet ako osjete bolove ili ukočenost u zglobovima ili imaju otežano kretanje.

Osip i povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularne erupcije koje nastaju tijekom prva 3 tjedna od početka terapije lijekom REYATAZ.

U bolesnika koji primaju REYATAZ zabilježeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome i pažljivo ih nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se razvije teški osip, primjenu lijeka REYATAZ treba prekinuti.

Najbolji rezultati u liječenju ovih promjena postižu se ranom dijagnozom i hitrim prekidom primjene svakog sumnjivog lijeka. Ako je bolesnik razvio SJS ili DRESS povezan s primjenom lijeka REYATAZ, REYATAZ se možda neće ponovno uvesti u terapiju.

Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s atorvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s nevirapinom ili efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Ako je potrebno istodobno primjenjivati REYATAZ s nekim NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze lijeka REYATAZ na 400 mg i ritonavira na 200 mg u kombinaciji s efavirenzom, uz pažljivo praćenje bolesnika.

Atazanavir uglavnom metabolizira enzim CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirovom i lijekova koji induciraju CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Inhibitori PDE5 koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije: potreban je poseban oprez kad se propisuju inhibitori PDE5 (sildenafil, tadalafil ili vardenafil) za liječenje erektilne disfunkcije u bolesnika koji primaju REYATAZ s istodobnom primjenom niske doze ritonavira. Pri istodobnoj primjeni lijeka REYATAZ i ovih lijekova očekuje se znatno povećanje njihove koncentracije, što može rezultirati nuspojavama povezanim s PDE5, kao što su hipotenzija, poremećaji vida i prijelaz (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka REYATAZ s ritonavirovom, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.

U većine bolesnika očekuje se smanjena izloženost kako vorikonazolu tako i atazanaviru. U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirovom i flutikonazona ili drugih kortikosteroida koje metabolizira enzim CYP3A4, osim ako je moguća korist liječenja veća od rizika od učinaka sistemskih kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ/ritonavira može rezultirati pojačanim kardiovaskularnim nuspojavama salmeterola. Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.5).

Apsorpcija atazanavira može biti smanjena kad je povišen želučani pH, bez obzira na uzrok.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako se prosudi da je kombinacija lijeka REYATAZ s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze lijeka REYATAZ na 400 mg uz 100 mg ritonavira; ne smije se prekoračiti doza inhibitora protonske pumpe koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg.

Nije ispitana istodobna primjena lijeka REYATAZ/ritonavira i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progestagene, osim norgestimata, te se stoga mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost

Asimptomatsko produljenje PR intervala bilo je češće u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen asimptomatski AV blok prvog i drugog stupnja (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez s lijekovima za koje se zna da izazivaju produljenje PR intervala. U pedijatrijskih bolesnika s već prisutnim poremećajem provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili

višeg stupnja ili kompletni blok grane) REYATAZ treba primjenjivati s oprezom i samo ako je korist veća od rizika. Preporučuje se nadzor srčane funkcije na temelju kliničkih znakova (npr. bradikardije).

Djelotvornost

Kombinacija atazanavir/ritonavir nije djelotvorna kod sojeva virusa koji nose višestruke mutacije za rezistenciju.

Pomoćne tvari

Fenilketonurija

REYATAZ oralni prašak sadrži aspartam kao sladilo. Aspartam je izvor fenilalanina i stoga nije prikladan za osobe s fenilketonurijom.

Dijabetička populacija

REYATAZ oralni prašak sadrži 1305,15 mg saharoze po vrećici. Kod preporučenih pedijatrijskih doza REYATAZ oralni prašak sadrži 3915,45 mg saharoze na 150 mg atazanavira, 5220,60 mg saharoze na 200 mg atazanavira, 6525,75 mg saharoze na 250 mg atazanavira i 7830,90 mg saharoze na 300 mg atazanavira. To treba uzeti u obzir u bolesnika s dijabetesom mellitusom. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i ritonavira može prevladavati metabolički profil interakcija za ritonavir, zato što je ritonavir jači inhibitor enzima CYP3A4 od atazanavira. Prije početka terapije lijekom REYATAZ i ritonavirirom potrebno je pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Atazanavir se metabolizira u jetri putem enzima CYP3A4. Atazanavir inhibira enzim CYP3A4. Stoga je REYATAZ s ritonavirirom kontraindiciran s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski raspon, kao što su: kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam, lomitapid i alkaloidi ergota, osobito ergotamin i dihidroergotamin (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir kontraindicirana je zbog povišene koncentracije grazoprevira i elbasvira i postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povećane koncentracije grazoprevira (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koje sadrže fiksnu kombinaciju glecaprevir/pibrentasvir, kontraindicirana je, jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povećane koncentracije glecaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

Interakcije između atazanavira/ritonavira i inhibitora proteaze, antiretrovirusnih lijekova koji nisu inhibitori proteaze i drugih lijekova koji nisu antiretrovirusni, navedene su u sljedećoj tablici (povišenje je označeno kao “↑”, sniženje kao “↓”, bez promjene kao “↔”). Intervali pouzdanosti (CI) od 90 % navedeni su u zagradi, ako su dostupni. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u tablici 2 provedena su u zdravih ispitanika. Važno je istaknuti da su mnoga ispitivanja provedena s nepojačanim atazanavirom, što nije odobren oblik liječenja atazanavirom.

Tablica 2: Interakcije između lijeka REYATAZ i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTI HCV-LIJEKOVI		
Grazoprevir 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C_{min}: ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Koncentracije grazoprevira su značajno porasle kada je primjenjivan istodobno s atazanavirom/ritonavirovom.</p>	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana zbog očekivanog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi te povezanim mogućim povećanjem rizika povišenja ALT-a (vidjeti dio 4.3).
Elbasvir 50 mg jedanput dnevno (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C_{max}: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Koncentracije elbasvira bile su povišne s istodobnom primjenom atazanavira/ritonavira.</p>	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voksilaprevir 100 mg jedna doza* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>Voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevir C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Nedostatak veze farmakokinetičke interakcije 70-143 %</p> <p>Nije ispitivan utjecaj na izloženost atazanaviru i ritonaviru. Očekivano: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mehanizam interakcije između REYATAZ/ritonavir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir je inhibicija OATP1B, Pgp i CYP3A.</p>	Očekuje se da istodobna primjena lijeka REYATAZ s lijekovima koji sadrže voksilaprevir povećava koncentraciju voksilaprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s režimima koji uključuju voksilaprevir.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan*)	Glecaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glecaprevir C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glecaprevir C _{min} : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C _{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Prijavljen je učinak atazanavira i ritonavira na prvu dozu glekaprevira i pibrentasvira.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s glekaprevir/pibrentasvirom kontraindicirana je jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog značajnog povećanja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).
ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI		
Tikagrelor	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s tikagrelorom ne preporučuje se zbog mogućeg pojačanog antitrombocitnog djelovanja tikagrelora.
Klopidogrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena s klopidogrelom ne preporučuje se zbog mogućeg smanjenog antitrombocitnog djelovanja klopidogrela.
Prasugrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Pri istodobnoj primjeni prasugrela i lijeka REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) nije potrebna prilagodba doze.
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze:</i> Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirirom i drugih inhibitora proteaze nije ispitana, ali pretpostavlja se da bi povećala izloženost drugim inhibitorima proteaze. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.		
Ritonavir 100 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan) Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C _{max} : ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C _{min} : ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* *U kombiniranoj analizi, atazanavir 300 mg s ritonavirirom 100 mg (n = 33) uspoređen je s atazanavirom 400 mg bez ritonavira (n = 28). Mehanizam interakcije između atazanavira i ritonavira je inhibicija enzima CYP3A4.	Ritonavir 100 mg jedanput na dan primjenjuje se kao pojačivač farmakokinetike atazanavira.
Indinavir	Indinavir je povezan s indirektnom hiperbilirubinemijom zbog povišenja nekonjugiranog bilirubina, što je posljedica inhibicije UGT.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ/ritonavira i indinavira (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI-jevi)</i>		
Lamivudin 150 mg dvaput na dan + zidovudin 300 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajni učinak na koncentracije lamivudina i zidovudina.	Na temelju ovih podataka i budući da se ne očekuje značajan učinak ritonavira na farmakokinetiku NRTI-jeva, ne očekuje se da će istodobna primjena ovih lijekova i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost tim istodobno primijenjenim lijekovima.
Abakavir	Ne očekuje se da će istodobna primjena abakavira i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost abakaviru.	
Didanozin (puferirane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oba u jednokratnoj dozi (atazanavir 400 mg, jednokratna doza)	<p>Atazanavir, istodobna primjena s ddI+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max}: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min}: ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, primijenjen 1 sat nakon ddI+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Koncentracije atazanavira jako su se smanjile kad je primijenjen istodobno s didanozinom (puferirane tablete) i stavudinom. Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem pH povezanim s prisutnošću antacida u puferiranim tabletama didanozina.</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije didanozina i stavudina.</p>	Didanozin treba uzeti natašte 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ koji se uzima s hranom. Ne očekuje se da će istodobna primjena stavudina i lijeka REYATAZ značajno promijeniti izloženost stavudinu.
Didanozin (želučanootporne kapsule) 400 mg, jednokratna doza (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan)	<p>Didanozin (s hranom) Didanozin AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanozin C_{max}: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanozin C_{min}: ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira kad je primijenjen sa želučanootpornim kapsulama didanozina, ali primjena s hranom smanjila je koncentracije didanozina.</p>	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<p>Tenofovir dizoproksil fumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovir dizoproksil fumarata što odgovara 245 mg tenofovir dizoproksila.</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* Atazanavir C_{max}: ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* Atazanavir C_{min}: ↓23 % (↓43 % ↑2 %)*</p> <p>*U kombiniranoj analizi nekoliko kliničkih ispitivanja, atazanavir/ritonavir 300/100 mg primijenjeni istodobno s tenofovir dizoproksil fumaratom 300 mg (n = 39) uspoređivani su s atazanavirom/ritonaviro 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Djelotvornost lijeka REYATAZ s ritonaviro u kombinaciji s tenofovir dizoproksil fumaratom u prethodno liječenih bolesnika dokazana je u kliničkom ispitivanju 045, a u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kliničkom ispitivanju 138 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Mehanizam interakcije između atazanavira i tenofovir dizoproksil fumarata nije poznat.</p>	<p>Kada se REYATAZ primjenjuje istodobno s tenofovir dizoproksil fumaratom, preporučuje se primijeniti 300 mg lijeka REYATAZ sa 100 mg ritonavira i 300 mg tenofovir dizoproksil fumarata (svi se primjenjuju kao jednokratna doza s hranom).</p>
<p>Tenofovir dizoproksil fumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovir dizoproksil fumarata što odgovara 245 mg tenofovir dizoproksila.</p>	<p>Tenofovir dizoproksil fumarat AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovir dizoproksil fumarat C_{max}: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovir dizoproksil fumarat C_{min}: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog nuspojava tenofovir dizoproksil fumarata uključujući poremećaje bubrega.</p>
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-jevi)</i>		
<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C_{max}: ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C_{min}: ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 200 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** Atazanavir C_{max}: ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** Atazanavir C_{min}: ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** *Kad je uspoređivan s lijekom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan, navečer, bez efavirenza. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije efavirenza s atazanavirom je indukcija CYP3A4. **Na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom.</p>	<p>Nevirapin AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C_{max}: ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C_{min}: ↑35 % (↑25 % ↑47 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C_{max}: ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C_{min}: ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*</p> <p>*Kad se uspoređivao s lijekom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg bez nevirapina. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije između nevirapina i atazanavira je indukcija enzima CYP3A4.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena nevirapina i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4)</p>
<i>Inhibitori integraze</i>		
<p>Raltegravir 400 mg dvaput na dan (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC: ↑41 % Raltegravir C_{max}: ↑24 % Raltegravir C_{12hr}: ↑77 %</p> <p>Mehanizam je inhibicija UGT1A1.</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze za raltegravir.</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	<p>Klaritromicin AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %)</p> <p>Klaritromicin C_{max}: ↑50 % (↑32 % ↑71 %)</p> <p>Klaritromicin C_{min}: ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromicin</p> <p>14-OH klaritromicin AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %)</p> <p>14-OH klaritromicin C_{max}: ↓72 % (↓76 % ↓67 %)</p> <p>14-OH klaritromicin C_{min}: ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %)</p> <p>Atazanavir C_{max}: ↔6 % (↓7 % ↑20 %)</p> <p>Atazanavir C_{min}: ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Smanjenje doze klaritromicina može rezultirati supsterapijskim koncentracijama 14-OH klaritromicina.</p> <p>Mehanizam interakcije klaritromicin/atazanavir je inhibicija CYP3A4.</p>	Ne može se dati preporuka za sniženje doze; stoga je potreban oprez kad se REYATAZ primjenjuje istodobno s klaritromicinom.
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajni učinak na koncentraciju atazanavira.	Ketokonazol i itrakonazol treba primjenjivati s oprezom kad se daju s lijekom REYATAZ /ritonaviro;ne preporučuju se visoke doze ketokonazola i itrakonazola (> 200 mg na dan).
Itrakonazol	Itrakonazol, kao i ketokonazol, jaki je inhibitor kao i supstrat enzima CYP3A4.	
	Na temelju podataka dobivenih s drugim pojačanim inhibitorima proteaze i ketokonazola, gdje je AUC ketokonazola pokazivao trostruko povećanje, očekuje se da će REYATAZ s ritonaviro povećati koncentraciju ketokonazola ili itrakonazola.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<p>Vorikonazol 200 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom.</p>	<p>Vorikonazol AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazol C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazol C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavir C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavir C_{min}: ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavir C_{max}: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavir C_{min}: ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>U većine bolesnika s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom očekuje se smanjenje izloženosti kako vorikonazolu tako i atazanaviru.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka REYATAZ s ritonavinom osim kad procjena omjera koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.4).</p> <p>U trenutku kada je potrebno liječenje vorikonazolom treba, ako je to moguće, odrediti CYP2C19 genotip bolesnika.</p> <p>Stoga se, ako je ova kombinacija neizbježna, donose sljedeće preporuke sukladno statusu CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - za bolesnike s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom preporučuje se poman klinički nadzor kako bi se uočio eventualni gubitak djelotvornosti vorikonazola (klinički znakovi) i atazanavira (virološki odgovor). - za bolesnike bez funkcionalnog CYP2C19 alela preporučuje se poman nadzor kliničkih i laboratorijskih parametara koji upućuju na nuspojave povezane s vorikonazolom. <p>Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.</p>
<p>Vorikonazol 50 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe bez funkcionalnog CYP2C19 alela.</p>	<p>Vorikonazol AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazol C_{max}: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazol C_{min}: ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavir C_{max}: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavir C_{max}: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavir C_{min}: ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu.</p>	<p>Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.</p>
<p>Flukonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Koncentracije atazanavira i flukonazola nisu bile značajno promijenjene kad se REYATAZ s ritonavinom primjenjivao istodobno s flukonazolom.</p>	<p>Nisu potrebne prilagodbe doze flukonazola i lijeka REYATAZ.</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifabutin 150 mg dvaput tjedno (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	<p>Rifabutin AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)**</p> <p>Rifabutin C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)**</p> <p>Rifabutin C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)**</p> <p>**Kad se usporedio samo s rifabutinom 150 mg jedanput na dan. AUC ukupnog rifabutina i 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p> <p>U prethodnim ispitivanjima, rifabutin nije promijenio farmakokinetiku atazanavira.</p>	<p>Kad se daje s lijekom REYATAZ, preporučena doza rifabutina je 150 mg tri puta tjedno u određene dane (na primjer, ponedjeljak-srijeda-petak). Traži se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis, zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje sniženje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane preporučuje se kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Treba imati na umu da primjena doze od 150 mg dvaput tjedno možda neće osigurati optimalnu izloženost rifabutinu, što će dovesti do rizika od razvoja rezistencije na rifampicin i neuspješnog liječenja. Nije potrebna prilagodba doze lijeka REYATAZ.</p>
Rifampicin	<p>Rifampicin je jaki induktor enzima CYP3A4 i pokazalo se da smanjuje AUC atazanavira, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije. Tijekom pokušaja da se prevlada smanjena izloženost povećanjem doze lijeka REYATAZ ili drugih inhibitora proteaze s ritonavirovom, opažena je velika učestalost jetrenih reakcija.</p>	<p>Kombinacija rifampicina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	<p>Budući da REYATAZ inhibira CYP3A4, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.</p>	<p>Istodobna primjena kvetiapina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana jer REYATAZ može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećanje koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).</p>
Lurasidon	<p>Zbog inhibicije CYP3A4 očekuje se da će primjena lijeka REYATAZ povisiti razine lurasidona u plazmi.</p>	<p>Istodobna primjena lurasidona i lijeka REYATAZ je kontraindicirana, jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom lurasidona (vidjeti dio 4.3).</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
LIJEKOVI ZA SMANJENJE ŽELUČANE KISELINE		
<i>Antagonisti H₂ receptora</i>		
Bez tenofovira		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Kod bolesnika koji ne uzimaju tenofovir ako se REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg primjenjuju istodobno s antagonistima H ₂ receptora, ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 20 mg dvaput na dan. Ako je potrebna viša doza antagonista H ₂ receptora (npr., famotidin 40 mg dvaput na dan ili ekvivalent) može se razmotriti povišenje doze lijeka REYATAZ s ritonavirovom s 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C _{max} : ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir C _{min} : ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir C _{max} : ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir C _{min} : ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca		
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir C _{max} : ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir C _{min} : ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
S tenofovidizoproksilfumaratom od 300 mg jedanput na dan (što odgovara 245 mg tenofovidizoproksila)		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Za bolesnike koji uzimaju tenofovidizoproksilfumarat , ako se REYATAZ/ritonavir primjenjuju istodobno s tenofovidizoproksilfumaratom i antagonistom H ₂ receptora, preporučuje se povišenje doze lijeka REYATAZ na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 40 mg dvaput na dan.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C _{max} : ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C _{min} : ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C _{max} : ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C _{min} : ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir C _{max} : ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir C _{min} : ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavir C _{max} : ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
	<p>*Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan i tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg, svi primijenjeni kao jednokratna doza s hranom. Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg s ritonaviro 100 mg bez tenofovirdizoproksilfumarata, očekuje se da će koncentracije atazanavira biti dodatno smanjene za približno 20 %.</p> <p>Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem želučanog pH zbog H₂ blokatora.</p>	
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>		
<p>Omeprazol 40 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (am): 2 sata nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C_{max}: ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C_{min}: ↓65 % (↓71 % ↓59 %)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonaviro 100 mg i inhibitora protonске pumpe. Ako se prosudi da je ta kombinacija neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze lijeka REYATAZ na 400 mg sa 100 mg ritonavira; ne smiju se prekoračiti doze inhibitora protonске pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Omeprazol 20 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (am): 1 sat nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavir C_{max}: ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*</p> <p>*Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s ritonaviro 100 mg jedanput na dan.</p> <p>Smanjenje AUC, C_{max} i C_{min} nije bilo ublaženo privremenim vremenskim razmakom između povišene doze lijeka REYATAZ s ritonaviro 100 mg jedanput na dan i omeprazola od 12 sati. Iako se to nije ispitivalo, slični se rezultati očekuju s drugim inhibitorima protonске pumpe. Ovo smanjenje izloženosti atazanaviru može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira s povišenjem želučanog pH zbog inhibitora protonске pumpe.</p>	
<i>Antacidi</i>		
<p>Antacidi i lijekovi koji sadrže pufere</p>	<p>Snižene koncentracije atazanavira u plazmi mogu biti posljedica povišenog želučanog pH ako se antacidi, uključujući puferirane lijekove, primjenjuju s lijekom REYATAZ.</p>	<p>REYATAZ treba primijeniti 2 sata prije ili 1 sat nakon antacida i puferiranih lijekova.</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTAGONIST ADRENORECEPTORA ALFA 1		
Alfuzosin	Postoji mogućnost povišenih koncentracija alfuzosina koje mogu dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 lijekom REYATAZ i/ili ritonavirom.	Istodobna primjena alfuzosina i lijeka REYATAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTIKOAGULANSI		
<i>Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. direct-acting oral coagulants, DOAC)</i>		
Apiksaban Rivaroksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija apiksabana i rivaroksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i P-gp-a lijekom REYATAZ/ritonavirom. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A4 i P-gp-a. REYATAZ je inhibitor CYP3A4. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena apiksabana ili rivaroksabana i lijeka REYATAZ s ritonavirom.
Dabigatran	Postoji mogućnost povišenih koncentracija dabigatrana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena dabigatrana i lijeka REYATAZ s ritonavirom.
Edoksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija edoksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a lijekom REYATAZ/ritonavirom. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a lijekom REYATAZ nije poznata i ne može se isključiti.	Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni edoksabana i lijeka REYATAZ. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka koji sadrži edoksaban za odgovarajuće preporuke o doziranju edoksabana u istodobnoj primjeni s inhibitorima P-gp-a.
<i>Antagonisti vitamina K</i>		
Varfarin	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može dovesti do povišenja ili sniženja koncentracija varfarina.	Preporučuje se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) tijekom liječenja lijekom REYATAZ, osobito na početku terapije.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIPILEPTICI		
Karbamazepin	Zbog inhibicije CYP3A4, primjena lijeka REYATAZ može povisiti razine karbamazepina u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka karbamazepina, ne može se isključiti smanjena izloženost lijeku REYATAZ.	Karbamazepin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ. Po potrebi treba nadzirati koncentracije karbamazepina u serumu i u skladu s time prilagoditi dozu. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Fenitoin, fenobarbital	Zbog indukcije CYP2C9 i CYP2C19, primjena ritonavira može sniziti razine fenitoina i/ili fenobarbitala u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka fenitoina/fenobarbitala, ne može se isključiti smanjena izloženost lijeku REYATAZ.	Fenobarbital i fenitoin se moraju primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ i ritonavikom. Kada se REYATAZ s ritonavikom primjenjuje istodobno s fenitoinom ili fenobarbitalom, možda će biti potrebna prilagodba doze fenitoina ili fenobarbitala. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Lamotrigin	Zbog indukcije UGT1A4, istodobna primjena lamotrigina i lijeka REYATAZ s ritonavikom može sniziti koncentracije lamotrigina u plazmi.	Lamotrigin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s lijekom REYATAZ i ritonavikom. Po potrebi treba nadzirati koncentracije lamotrigina i u skladu s time prilagoditi dozu.
ANTINEOPLASTICI I IMUNOSUPRESIVI		
<i>Antineoplastici</i>		
Apalutamid	Mehanizam interakcije je indukcija enzima CYP3A4 apalutamidom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom/ritonavikom.	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirana je zbog mogućeg smanjenja koncentracije atazanavira i ritonavira u plazmi s posljedičnim gubitkom virološkog odgovora i mogućom rezistencijom na tu klasu inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.3). Isto tako, koncentracija apalutamida u serumu može se povećati prilikom istodobne primjene s atazanavirom/ritonavikom što može potencijalno dovesti do ozbiljnih štetnih događaja, uključujući napadaje.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Enkorafenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobnu primjenu enkorafeniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba izbjegavati zbog mogućeg povećanja koncentracije enkorafeniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala. Ako se istodobna primjena enkorafeniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) ne može izbjeći, treba promijeniti dozu enkorafeniba u skladu s preporukama za istodobnu primjenu sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 u sažetku opisa svojstava lijeka za enkorafenib.
Ivosidenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobnu primjenu ivosideniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba izbjegavati zbog mogućeg povećanja koncentracije ivosideniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala. Ako se istodobna primjena ivosideniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) ne može izbjeći, treba prilagoditi dozu ivosideniba u skladu s preporukama za istodobnu primjenu sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 u sažetku opisa svojstava lijeka za ivosidenib.
Irinotekan	Atazanavir inhibira UGT i može ometati metabolizam irinotekana, što rezultira pojačanim toksičnim učincima irinotekana.	Ako se REYATAZ primjenjuje istodobno s irinotekanom, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog nuspojava povezanih s irinotekanom.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentracije ovih imunosupresiva mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s lijekom REYATAZ zbog inhibicije CYP3A4.	Preporučuje se češće praćenje terapijskih koncentracija ovih lijekova dok se ne stabiliziraju razine u plazmi
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, Sistemska lidokain, Kinidin	Koncentracije ovih antiaritmika mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s lijekom REYATAZ. Mehanizam interakcije amiodarona ili sistemskog lidokaina s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A. Kinidin ima uzak terapijski raspon i kontraindiciran je zbog moguće inhibicije enzima CYP3A lijekom REYATAZ.	Traži se oprez i preporučuje se praćenje terapijske koncentracije, kad je dostupno. Istodobna primjena kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Bepridil	REYATAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena s bepridilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Diltiazem 180 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Diltiazem AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C _{max} : ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C _{min} : ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Dezacetil-diltiazem C _{max} : ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Dezacetil-diltiazem C _{min} : ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Nisu opaženi značajni učinci na koncentracije atazanavira. Postoji produljenje maksimalnog PR intervala u usporedbi sa samim atazanavirom. Istodobna primjena diltiazema i lijeka REYATAZ s ritonaviirom nije ispitana. Mehanizam interakcije diltiazema s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A4.	Preporučuje se smanjenje početne doze diltiazema za 50 %, uz kasniju titraciju po potrebi i elektrokardiografski nadzor.
Verapamil	REYATAZ može povisiti koncentracije verapamila u serumu zbog inhibicije enzima CYP3A4.	Potreban je oprez kad se verapamil primjenjuje istodobno s lijekom REYATAZ.
KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon i drugi kortikosteroidi (svi putevi primjene lijeka)	Istodobna primjena s deksametazonom ili drugim kortikosteroidima koji induciraju enzim CYP3A može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka REYATAZ i razvoja rezistencije na atazanavir i/ili ritonaviirom. U obzir treba uzeti druge kortikosteroide. Mehanizam interakcije je indukcija enzima CYP3A4 deksametazonom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonaviirom.	Istodobna primjena s kortikosteroidima (svi putevi primjene lijeka) koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A, osobito u dugoročnoj primjeni, može povisiti rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde. Treba razmotriti moguću korist od liječenja naspram rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida. U slučaju istodobne kutane primjene kortikosteroida osjetljivih na inhibiciju enzima CYP3A, u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni kortikosteroid potražite stanja i primjene koje povećavaju sistemsku apsorpciju tog lijeka.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<p>Flutikazon propionat intranazalno 50 µg 4 puta na dan tijekom 7 dana (ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan)</p> <p>te</p> <p>Kortikosteroidi za inhalaciju/nazalnu primjenu</p>	<p>Razine flutikazon propionata u plazmi značajno su se povisile, dok su se intrinzičke razine kortizola snizile za približno 86 % (90 %-tni raspon pouzdanosti: 82 % -89 %). Jači se učinci mogu očekivati kad se flutikazon propionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde, zabilježeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primjenjivali flutikazon propionat; to se može dogoditi i s drugim kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr., budezonidom. Učinci velike sistemske izloženosti flutikazonu na razinu ritonavira u plazmi još nisu poznati. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.</p> <p>Očekuje se da će istodobna primjena lijeka REYATAZ (s ritonavinom ili bez njega) i drugih kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu prouzročiti jednake učinke.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavinom i ovih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4, osim ako je moguća korist od liječenja veća od rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti sniženje doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje lokalnih i sistemskih učinaka ili prebacivanje na glukokortikoid koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr., beklometazon). Nadalje, u slučaju prestanka primjene glukokortikoida, može se provesti progresivno smanjenje doze tijekom duljeg razdoblja.</p> <p>Istodobna primjena kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu i lijeka REYATAZ (s ritonavinom ili bez njega) može povećati koncentraciju kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu u plazmi. Primjenjivati uz oprez. Treba razmotriti alternative primjeni kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu, osobito u dugoročnoj primjeni.</p>
EREKTILNA DISFUNKCIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil i vardenafil metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim s PDE5, uključujući hipotenziju, poremećaje vida i prijavizam. Mehanizam ove interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.</p>	<p>Bolesnike treba upozoriti na ove moguće nuspojave kad se inhibitori PDE5 za erektilnu disfunkciju uzimaju istodobno s lijekom REYATAZ (vidjeti dio 4.4). Vidjeti također PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA u ovoj tablici za dodatne informacije o istodobnoj primjeni lijeka REYATAZ i sildenafilu.</p>
ANTAGONISTI RECEPTORA ZA GONADOTROPIN-OTPUŠTAJUĆI HORMON (GnRH)		
<p>Elagoliks</p>	<p>Mehanizam interakcije je očekivano povećanje izloženosti elagoliksi zbog inhibicije enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavinom.</p>	<p>Istodobna primjena elagoliksa u dozi od 200 mg dvaput na dan i lijeka REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) u trajanju duljem od mjesec dana ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od štetnih događaja poput gubitka koštanog tkiva i povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza. Istodobnu primjenu elagoliksa u dozi od 150 mg jedanput na dan s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) treba ograničiti na 6 mjeseci.</p>

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
INHIBITORI KINAZE		
Fostamatinib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom REYATAZ (uz ritonavir ili bez njega) može povisiti koncentraciju R406, aktivnog metabolita fostamatiniba, u plazmi. Potrebno je nadzirati toksičnost zbog izloženosti metabolitu R406 koja može rezultirati štetnim događajima povezanim s dozom poput hepatotoksičnosti i neutropenije. Možda će biti potrebno sniženje doze fostamatiniba.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (Hypericum perforatum)	Može se očekivati da istodobna primjena gospine trave i lijeka REYATAZ rezultira značajnim sniženjem razine atazanavira u plazmi. Taj učinak možda nastaje zbog indukcije enzima CYP3A4. Postoji rizik od gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3).	Istodobna primjena lijeka REYATAZ i proizvoda koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana.
HORMONSKA KONTRACEPCIJA		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %)</p> <p>Etinilestradiol C_{max}: ↓16 % (↓26 % ↓5 %)</p> <p>Etinilestradiol C_{min}: ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>Norgestimat AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %)</p> <p>Norgestimat C_{max}: ↑68 % (↑51 % ↑88 %)</p> <p>Norgestimat C_{min}: ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Iako je koncentracija etinilestradiola bila povišena kad se atazanavir davao sam, zbog toga što atazanavir inhibira enzime UGT i CYP3A4, neto učinak atazanavira/ritonavira je sniženje razina etinilestradiola zbog inducirajućeg učinka ritonavira.</p> <p>Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr. inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probavnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.</p>	Ako se oralna kontracepcija primjenjuje s lijekom REYATAZ s ritonavirovom preporučuje se da oralna kontracepcija sadrži najmanje 30 µg etinilestradiola i da se bolesnici istakne važnost redovitog uzimanja kontracepcije kod ovog kontracepcijskog režima. Istodobna primjena lijeka REYATAZ s ritonavirovom i druge hormonske ili oralne kontracepcije koje sadrže progestagene, osim norgestimata, nije ispitana i stoga je treba izbjegavati. Preporučuje se neka druga pouzdana metoda kontracepcije.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
Etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %)</p> <p>Etinilestradiol Cmax: ↑15 % (↓1 % ↑32 %)</p> <p>Etinilestradiol Cmin: ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretindron AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %)</p> <p>Noretindron Cmax: ↑67 % (↑42 % ↑196 %)</p> <p>Noretindron Cmin: ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr. inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probavnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.</p>	
HIPOLIPEMICI		
<i>Inhibitori reduktaze HMG-CoA</i>		
Simvastatin Lovastatin	Metabolizam simvastatina i lovastatina jako ovisi o enzimu CYP3A4 i istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama.	Kontraindicirana je istodobna primjena simvastatina ili lovastatina s lijekom REYATAZ zbog povišenog rizika od miopatije uključujući rabdmiolizu (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Rizik od miopatije, uključujući rabdmiolizu, također može biti povećan s primjenom atorvastatina, koji također metabolizira enzim CYP3A4.	Ne preporučuje se istodobna primjena atorvastatina s lijekom REYATAZ. Ako je uporaba atorvastatina neophodno potrebna, treba primijeniti najnižu moguću dozu atorvastatina uz poman nadzor sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Iako interakcija nije ispitivana, postoji mogućnost povećane izloženosti pravastatinu ili fluvastatinu kada se primjenjuju zajedno s inhibitorima proteaze. Pravastatin se ne metabolizira putem enzima CYP3A4. Fluvastatin se djelomično metabolizira putem enzima CYP2C9.	Potreban je oprez.
<i>Ostali hipolipemici</i>		
Lomitapid	Metabolizam lomitapida jako ovisi o enzimu CYP3A4 i istodobna primjena s lijekom REYATAZ/ritonavinom može rezultirati povišenim koncentracijama.	Istodobna primjena lomitapida i lijeka REYATAZ s ritonavinom kontraindicirana je zbog mogućeg rizika od izrazito povišene razine transaminaza i hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama salmeterola i pojačanim nuspojavama povezanim sa salmeterolom. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirom.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDI		
Buprenorfin, jedanput na dan, stabilna doza održavanja (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirom 100 mg jedanput na dan)	Buprenorfin AUC: ↑67 % Buprenorfin C _{max} : ↑37 % Buprenorfin C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfin AUC: ↑105 % Norbuprenorfin C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfin C _{min} : ↑101 % Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 i UGT1A1. Koncentracije atazanavira (kada se primjenjivao s ritonavirom) nisu bile značajno promijenjene.	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ i ritonavirom zahtijeva kliničko praćenje zbog sedacije i kognitivnih učinaka. Može se razmotriti sniženje doze buprenorfina.
Metadon, stabilna doza održavanja (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nisu opaženi značajni učinci na koncentraciju metadona. Budući da se pokazalo da niska doza ritonavira (100 mg dvaput na dan) nema značajan učinak na koncentraciju metadona, na temelju tih se podataka ne očekuje interakcija kod istodobne primjene metadona i lijeka REYATAZ.	Nije potrebna prilagodba doze ako se metadon primjenjuje istodobno s lijekom REYATAZ.
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil	Istodobna primjena s lijekom REYATAZ može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim sa inhibitorom PDE5. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirom.	Nije ustanovljena sigurna i djelotvorna doza sildenafilu u kombinaciji s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil je kontraindiciran kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam opsežno metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena lijeka REYATAZ može jako povećati koncentracije ovih benzodiazepina. Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i benzodiazepina. Na temelju podataka za druge inhibitore enzima CYP3A4, očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više kad se midazolam daje peroralno. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće povišenje razine midazolama u plazmi za 3-4 puta.	Istodobna primjena lijeka REYATAZ s triazolamom ili peroralno primijenjenim midazolamom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), dok je oprez potreban kod istodobne primjene lijeka REYATAZ i parenteralnog midazolama. Ako se REYATAZ primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba učiniti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili sličnom mjestu koje omogućuje pažljiv klinički nadzor i odgovarajuće zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jednokratne doze midazolama.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) ukazuje da atazanavir nema toksične malformacijske učinke. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka REYATAZ može se uzeti u obzir tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik.

U kliničkom je ispitivanju AI424-182 REYATAZ/ritonavir (300/100 mg ili 400/100 mg) u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom bio primijenjen u 41 trudnice tijekom drugog ili trećeg tromjesečja. Šest od 20 (30 %) žena koje su primale REYATAZ/ritonavir 300/100 mg i 13 od 21 (62 %) žene koje su primale REYATAZ/ritonavir 400/100 mg razvilo je hiperbilirubinemiju 3. do 4. stupnja. U kliničkom ispitivanju AI424-182 nije opažen niti jedan slučaj laktacidoze.

Ispitivanjem se procijenilo 40 dojenčadi koja su primala antiretrovirusno profilaktičko liječenje (koje nije uključivalo REYATAZ) i bila negativna na HIV-1 DNA u vrijeme porođaja i/ili tijekom prvih šest mjeseci nakon rođenja. Troje od 20 dojenčadi (15 %) žena liječenih s REYATAZ/ritonavir 300/100 mg i četvero od 20 dojenčadi (20 %) žena liječenih s REYATAZ/ritonavir 400/100 mg imalo je bilirubin 3.-4. stupnja. Nije bilo znakova patološke žutice, a šestoro od 40 dojenčadi u ovom ispitivanju primilo je fototerapiju u trajanju od najviše 4 dana. Nije bilo zabilježenih slučajeva kernikterusa u novorođenčadi.

Preporuke za doziranje vidjeti u dijelu 4.2, a farmakokinetičke podatke u dijelu 5.2.

Nije poznato hoće li REYATAZ primijenjen majci tijekom trudnoće pogoršati fiziološku hiperbilirubinemiju i dovesti do kernikterusa novorođenčeta i dojenčeta. U pretpartalnom razdoblju, potrebno je razmotriti mogućnost dodatnog nadzora.

Dojenje

Atazanavir je pronađen u majčinom mlijeku. Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba obavijestiti da je tijekom liječenja protokolima koji sadrže lijek REYATAZ zabilježena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka REYATAZ procijenjena je u kombiniranoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u 1806 odraslih bolesnika koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan (1151 bolesnika, srednje trajanje liječenja 52 tjedna i maksimalno trajanje liječenja 152 tjedna) ili REYATAZ 300 mg s ritonavinom 100 mg jedanput na dan (655 bolesnika, srednje trajanje liječenja 96 tjedana i maksimalno trajanje liječenja 108 tjedana).

Nuspojave u bolesnika koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan bile su sukladne nuspojavama u bolesnika koji su primali REYATAZ 300 mg s ritonavinom 100 mg jedanput na dan, osim što su žutica i povišene razine ukupnog bilirubina bile zabilježene češće uz REYATAZ s ritonavinom.

Među bolesnicima koji su primali REYATAZ 400 mg jedanput na dan ili REYATAZ 300 mg s ritonavinom 100 mg jedanput na dan, jedine vrlo često zabilježene nuspojave bilo koje težine s barem mogućom povezanošću s protokolima koji sadrže REYATAZ i jedan ili više NRTI-jeva bile su mučnina (20 %), proljev (10 %) i žutica (13 %). Među bolesnicima koji su primali REYATAZ 300 mg s ritonavinom 100 mg, učestalost žutice bila je 19 %. U većine slučajeva, žutica je bila zabilježena unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećan incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om, s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena nevezano na izloženost tenofoviridizoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika, treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava lijeka REYATAZ temelji se na podacima o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Poremećaji imunološkog sustava:

manje često: preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane:

manje često: smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija, pojačan apetit

<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	manje često: depresija, dezorijentacija, anksioznost, nesanica, poremećaj spavanja, abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	često: glavobolja; manje često: periferna neuropatija, sinkopa, amnezija, omaglica, somnolencija, disgeuzija
<i>Poremećaji oka:</i>	često: ikterus bjeloočnica
<i>Srčani poremećaji:</i>	manje često: torsades de pointes ^a rijetko: produljenje QTc intervala ^a , edem, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	manje često: hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:</i>	manje često: dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	često: povraćanje, proljev, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija; manje često: pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, aftozni stomatitis, flatulencija, suha usta
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	često: žutica; manje često: hepatitis, kolelitijaza ^a , kolestaza ^a ; rijetko: hepatosplenomegalija, kolecistitis ^a
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	često: osip; manje često: multiformni eritem ^{a,b} , izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka ^{a,b} , medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija, pruritus; rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozni osip, ekcem, vazodilatacija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	manje često: mišićna atrofija, artralgija, mialgija; rijetko: miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	manje često: nefrolitijaza ^a , hematurija, proteinurija, polakizurija; intersticijalni nefritis; kronična bubrežna bolest ^a rijetko: bubrežni bolovi
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	manje često: ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	često: umor; manje često: bol u prsištu, malaksalost, pireksija, astenija; rijetko: poremećaj hoda

^aOve su nuspojave utvrđene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, premda, učestalost je procijenjena statističkim izračunom na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih lijeku REYATAZ u randomiziranim kontroliranim i drugim dostupnim kliničkim ispitivanjima (n = 2321).

^bVidjeti opis odabranih nuspojava, za dodatne informacije.

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općenito poznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost osteonekroze nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Metabolički paramateri

Tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi mogu biti povećane tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

Osip i s time povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjereno teške makulopapularne kožne erupcije koje nastaju unutar 3 tjedna od početka terapije lijekom REYATAZ.

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježeni su kod primjene lijeka REYATAZ (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Najčešće zabilježeni laboratorijski nalaz u bolesnika koji primaju terapiju lijekom REYATAZ i jednim ili više NRTI-jeva bio je povišen ukupni bilirubin zabilježen pretežno kao povišeni indirektni [nekonjugirani] bilirubin (87 % 1., 2., 3. ili 4. stupnja). Povišenje ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja bilo je zabilježeno u 37 % bolesnika (4. stupanj u 6 %). Među prethodno liječenim bolesnicima koji su primali REYATAZ 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 95 tjedana, 53 % imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni i primali su REYATAZ 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 96 tjedana, 48 % imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Drugi značajni kliničko-laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) zabilježeni u ≥ 2 % bolesnika koji su primali terapijske protokole s lijekom REYATAZ i jednim ili više NRTI-jeva uključivali su: povišenu kreatin kinazu (7 %), povišen omjer alanin aminotransferaze i serumske glutamin-piruvatne transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), nizak broj neutrofila (5 %), povišen omjer aspartat aminotransferaze i serumske glutamat-oksaloctene transaminaze (AST/SGOT) (3 %) i povišenu lipazu (3 %).

Dva posto bolesnika liječenih lijekom REYATAZ imalo je istodobno ALT/AST 3.-4. stupnja i povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju AI424-020, u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina, koji su primali ili formulaciju oralnog praška ili formulaciju kapsule, srednje trajanje liječenja lijekom REYATAZ iznosilo je 115 tjedana. Sigurnosni profil u ovom je ispitivanju općenito bio usporediv s onime u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen i asimptomatski atrioventrikularni blok prvog (23 %) ili drugog stupnja (1 %). Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali REYATAZ bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta iznad gornje granice normale, 3.-4. stupanj), koje je nastalo u 45 % bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima AI424-397 i AI424-451 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 11 godina, srednje trajanje liječenja REYATAZ oralnim praškom iznosilo je 80 tjedana. Nije prijavljen niti jedan smrtni slučaj. Sigurnosni profil u tim ispitivanjima općenito je bio usporediv s onime u prijašnjim pedijatrijskim ispitivanjima i ispitivanjima na odraslima. Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali REYATAZ oralni prašak bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta iznad gornje granice normale, 3.-4. stupanj; 16 %) i povišena vrijednost amilaze (stupanj 3-4; 33 %), općenito porijekla koje nije povezano s gušteračom. Povišenje vrijednosti ALT je češće prijavljeno u ovim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B ili C

Od 1151 bolesnika koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan, 177 bolesnika istodobno je imalo kroničnu infekciju virusom hepatitisa B ili C, dok je od 655 bolesnika koji su primali atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan, 97 bolesnika istodobno imalo kroničnu infekciju virusom B ili C. Bolesnici s istodobnim infekcijama češće su imali povišene jetrene transaminaze na početku liječenja nego oni bez kroničnog virusnog hepatitisa. Nisu bile opažene razlike u učestalosti povišenja bilirubina između tih bolesnika i onih bez virusnog hepatitisa.

Učestalost hepatitisa ili povišenja transaminaza koji su se u bolesnika s istodobnim infekcijama razvili tijekom liječenja lijekom REYATAZ bila je slična onoj pri primjeni komparatorskih protokola (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranjem lijekom REYATAZ u ljudi je ograničeno. Zdravi dobrovoljci uzimali su jednokratne doze do 1200 mg bez simptomatskih neželjenih učinaka. Pri visokim dozama koje dovode do visoke izloženosti lijeku može se vidjeti žutica zbog indirektna hiperbilirubinemije (nekonjugirani bilirubin) (bez s time povezanih promjena testova jetrene funkcije) ili produljenje PR intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Liječenje predoziranja lijekom REYATAZ treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i elektrokardiogram (EKG), te promatranja kliničkog stanja bolesnika. Uklanjanje neapsorbiranog atazanavira može se postići poticanjem povraćanja ili ispiranjem želuca, ako za to postoji indikacija. Primjena aktivnog ugljena također se može koristiti kao pomoć u uklanjanju neapsorbiranog lijeka. Ne postoji posebni antidot za predoziranje lijekom REYATAZ. Budući da se atazanavir opsežno metabolizira u jetri i vezan je za proteine plazme u visokom postotku, dijaliza najvjerojatnije neće biti korisna za uklanjanje ovog lijeka u nekoj znatnijoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE08

Mehanizam djelovanja

Atazanavir je azapeptidni inhibitor proteaze virusa HIV-1. Taj spoj selektivno inhibira za virus specifičnu obradu virusnih proteina Gag-Pol u stanicama zaraženima virusom HIV-1 te tako sprječava stvaranje zrelih viriona i infekciju drugih stanica.

Antivirusno djelovanje in vitro: Atazanavir u staničnoj kulturi ima anti-HIV-1 (uključujući sve ispitane skupine) i anti-HIV-2 djelovanje.

Rezistencija

Antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja nepojačanim atazanavirom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L, ponekad u kombinaciji s promjenom na A71V, tipična je za rezistenciju na atazanavir. Razine rezistencije na atazanavir bile su od 3,5 do 29 puta veće, bez dokaza fenotipske križne rezistencije na druge inhibitore proteaze. U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja pomoću pojačanog atazanavira u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L nije se pojavila niti u jednog bolesnika koji na početku nije imao supstituciju za rezistenciju na inhibitore proteaze. Supstitucija N88S rijetko je primijećena u bolesnika u kojih atazanavir (s ritonavirirom ili bez njega) nije imao virološki učinak. Iako N88S može pridonijeti smanjenoj osjetljivosti na atazanavir kad se pojavi s drugim supstitucijama za proteazu, u kliničkim ispitivanjima supstitucija N88S sama po sebi ne dovodi uvijek do fenotipske rezistencije na atazanavir ili ne utječe dosljedno na kliničku djelotvornost.

Tablica 3: De novo supstitucije u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i u kojih je podbacila terapija atazanavirom + ritonavirovom (Ispitivanje 138, 96 tjedana)

Učestalost	de novo supstitucija za rezistenciju na inhibitor proteaze (n = 26) ^a
> 20 %	nijedna
10-20 %	nijedna

^aBroj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNK \geq 400 kopija/ml).

Supstitucija M184I/V bila je prisutna u 5 od 26 bolesnika u kojih liječenje lijekom REYATAZ s ritonavirovom nije bilo virološki uspješno i 7 od 26 bolesnika u kojih liječenje lopinavirom/ritonavirovom nije bilo virološki uspješno.

Antiretrovirusno liječenje prethodno liječenih bolesnika

U antiretrovirusnom liječenju prethodno liječenih bolesnika u Ispitivanjima 009, 043 i 045, u 100 izolata iz bolesnika u kojih je terapija atazanavirom, atazanavirom s ritonavirovom ili atazanavirom sa sakvinavirom bila virološki neuspješna utvrđeno je da se razvila rezistencija na atazanavir. Od 60 izolata iz bolesnika liječenih atazanavirom ili atazanavirom s ritonavirovom, 18 (30 %) je imalo fenotip I50L, prethodno opisan u bolesnika koji prije nisu bili liječeni.

Tablica 4: De novo supstitucije u prethodno liječenih bolesnika u kojih terapija atazanavirom s ritonavirovom nije bila uspješna (Ispitivanje 045, 48 tjedana)

Učestalost	de novo supstitucije za rezistenciju na inhibitor proteaze (n = 35) ^{a,b}
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10-20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^aBroj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNK \geq 400 kopija/ml).

^bDeset bolesnika imalo je na početku fenotipsku rezistenciju na atazanavir s ritonavirovom (promjena ekspresije [FC] > 5,2 puta). FC osjetljivosti u staničnoj kulturi u odnosu na referentni divlji tip ispitala se pomoću PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Niti jedna od de novo supstitucija (vidjeti tablicu 4) nije specifična za atazanavir i može odražavati ponovnu pojavu stare rezistencije na atazanavir s ritonavirovom u prethodno liječene populacije u Ispitivanju 045.

Rezistencija u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom uglavnom nastaje nakupljanjem glavne i sporednih supstitucija za rezistenciju, prethodno opisanih kao supstitucije koje sudjeluju u rezistenciji na inhibitor proteaze.

Klinički rezultati

U odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 138 međunarodno je, randomizirano, multicentrično, prospektivno ispitivanje otvorenog tipa u 883 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u kojem se REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg jedanput na dan) uspoređivao s lopinavirom/ritonavirovom (400 mg/100 mg dvaput na dan), gdje su obje te kombinacije bile davane zajedno s fiksnom dozom tenofoviridizoproksilfumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete, jedanput na dan). U skupini koja je primala REYATAZ/ritonavir utvrđena je antivirusna djelotvornost slična (neinferiorna) onoj u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, što je procijenjeno na temelju udjela bolesnika s HIV RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu (tablica 5).

Analize podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana liječenja pokazala je trajnost antivirusnog djelovanja (tablica 5).

Srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 214 stanica/mm³ (raspon: 2 do 810 stanica /mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,94 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml). Skupina koja je primala REYATAZ/ritonavir ima sličnu (inferiornu) antivirusnu

djelotvornost u usporedbi sa skupinom koja je primala lopinavir/ritonavir, kako je procijenjeno prema udjelu bolesnika s HIV RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu: 78 % bolesnika na terapiji lijekom REYATAZ/ritonavir u usporedbi s 76 % na terapiji lopinavirom /ritonavir (procjena razlike ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7 % [95 % CI, -3,8 %, 7,1 %] prema definiciji odgovora: Potvrđeni virološki odgovor (engl. *Confirmed Virologic Response*, CVR) ispitanici koji nisu dovršili ispitivanje = neuspjeh (engl. *Non-Completer = Failure*, NC = F).

Prema analizi po realiziranom protokolu koja je isključila bolesnike koji nisu dovršili ispitivanje (npr. bolesnici koji su prekinuli terapiju prije procjene HIV RNA u 48. tjednu) i bolesnike s velikim odstupanjima od protokola, udio bolesnika s HIV RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 86 % (338/392) za REYATAZ/ritonavir i 89 % (332/372) za lopinavir/ritonavir (procjena razlike ATV/RTV-LPV/RTV: -3 % [95 % CI, -7,6 %, 1,5 %].

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 138^a

Parametar	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvaput na dan) n = 443	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNA < 50 kopija/ml, %				
Svi bolesnici ^d	78	74	76	68
Približna razlika [95 % CI] ^d	48. tjedan: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] 96. tjedan: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analiza prema protokolu ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Procjena razlike ^e [95 % CI]	48. tjedan: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] 96. tjedan: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopija/ml, % prema početnim značajkama^d				
HIV RNA < 100 000 kopija/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopija/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Broj CD4 stanica < 50 stanica/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 do < 100 stanica /mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 do < 200 stanica /mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 stanica /mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNA prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml				
Svi bolesnici	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³				
Svi bolesnici	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³ prema početnim značajkama				
HIV RNA < 100 000 kopija/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopija/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^aProsječni broj CD4 stanica na početku iznosio je 214 stanica/mm³ (raspon od 2 do 810 stanica/mm³) i prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,94 log₁₀ kopija/ml (raspon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml)

^bREYATAZ/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^cLopinavir/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^dAnaliza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^eAnaliza prema protokolu: isključujući one koji nisu dovršili ispitivanje i bolesnike s velikim odstupanjima od protokola.

^fBroj bolesnika koji su se mogli procijeniti.

U odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 045 randomizirano je, multicentrično ispitivanje u kojem su REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jedanput na dan) i REYATAZ/sakvinavir (400/1200 mg jedanput na dan) uspoređivani s lopinavirom + ritonavir (400/100 mg, fiksna kombinacija doza, dvaput na dan), a svaka se od tih

terapija primjenjivala u kombinaciji s tenofoviridizoproksilfumaratom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8) i jednim NRTI-jem u bolesnika u kojih je dva ili više prethodnih protokola s najmanje jednim inhibitorom proteaze, NRTI-jem i NNRTI-jem bilo virološki neuspješno. Prosječno trajanje prethodne izloženosti randomiziranih bolesnika antiretrovirusnim lijekovima iznosilo je 138 tjedana za inhibitore proteaze, 281 tjedana za NRTI-jeve i 85 tjedana za NNRTI-jeve. Na početku je 34 % bolesnika primalo inhibitor proteaze, a 60 % je primalo neki NNRTI. Petnaest od 120 (13 %) bolesnika u terapijskoj skupini koja je primala REYATAZ + ritonavir i 17 od 123 (14 %) bolesnika u skupini koja je primala lopinavir + ritonavir imalo je četiri ili više supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10, M46, I54, V82, I84 i L90. Trideset dva posto bolesnika u ovom ispitivanju imalo je virusni soj s manje od dvije supstitucije za rezistenciju na NRTI.

Primarni ishod bila je vremenski uprosječena razlika između početne vrijednosti HIV RNA i vrijednosti u 48. tjednu (tablica 6).

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 48. tjednu^a i 96. tjednu (Ispitivanje 045)

Parametar	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvaput na dan) n = 123		Vremenski uprosječena razlika ATV/RTV- LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNA prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost, log₁₀ kopija/ml						
Svi bolesnici	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNA < 50 kopija/ml, %^f (bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						
Svi bolesnici	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP
HIV RNA < 50 kopija/ml prema odabranim supstitucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze na početku ispitivanja,^{f,g} % bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³						
Svi bolesnici	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NP	NP

^aProsječni početni broj CD4 stanica iznosio je 337 stanica/mm³ (raspon: 14 do 1543 stanica/mm³) i prosječna početna razina HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,4 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml).

^bATV/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^cLPV/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^dInterval pouzdanosti.

^eBroj bolesnika koje se moglo procijeniti.

^fAnaliza prema planiranom liječenju, a vrijednosti koje su nedostajale smatrale su se neuspjehom. Bolesnici s odgovorom na LPV/RTV koji su završili liječenje prije 96. tjedna isključeni su iz analize podataka 96. tjedna. Udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml bio je 53 % odnosno 43 % za ATV/RTV i 54 % odnosno 46 % za LPV/RTV u 48. odnosno 96. tjednu.

^gOdabrane supstitucije uključuju svaku promjenu na položajima: L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 i L90 (0-2, 3, 4 ili više) na početku.

NP = nije primjenjivo.

Nakon 48 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNA u odnosu na početnu vrijednost uz REYATAZ s ritonavinom bila je slična (neinferiorna) onoj uz lopinavir s ritonavinom. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata (vremenski uprosječena razlika od 0,11, 97,5 % interval pouzdanosti [-0,15, 0,36]) dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml (< 50 kopija/ml) u skupini koja je primala REYATAZ s ritonavinom iznosio je 55 % (40 %), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavinom 56 % (46 %).

Nakon 96 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNA u odnosu na početnu vrijednost uz REYATAZ s ritonavinom i lopinavir s ritonavinom zadovoljila je kriterij neinferiornosti na temelju

opaženih slučajeva. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNA < 400 kopija/ml (< 50 kopija/ml) u skupini koja je primala REYATAZ s ritonavirovom iznosio je 84 % (72 %), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavirovom 82 % (72 %). Važno je primijetiti da je u vrijeme analize podataka iz 96. tjedna u ispitivanju ostalo ukupno 48 % bolesnika.

Pokazalo se da je REYATAZ sa sakvina virom inferioran kombinaciji lopinavira s ritonavirovom.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska ispitivanja s REYATAZ kapsulama

Procjena farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti lijeka REYATAZ temelji se na podacima iz multicentričnog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa AI424-020 koje je provedeno u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 21 godine. U ovom su ispitivanju ukupno 182 pedijatrijska bolesnika (81 koji prethodno nisu bili liječeni i 101 prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima) primala REYATAZ (kapsule ili u prašku) jedanput na dan, s ritonavirovom ili bez njega, u kombinaciji s dva NRTI-ja.

Klinički podaci iz ovog ispitivanja nisu prikladni da bi se podržala primjena kapsula atazanavira (s ritonavirovom ili bez njega) u djece mlađe od 6 godina.

Podaci o djelotvornosti opaženoj u 41 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 18 godina koji su primali REYATAZ kapsule s ritonavirovom prikazani su u tablici 7. U pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, prosječni početni broj CD4 stanica bio je 344 stanice/mm³ (raspon: 2 do 800 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,67 log₁₀ kopija/ml (raspon: 3,70 do 5,00 log₁₀ stanica/ml). U prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika, prosječni početni broj CD4 stanica iznosio je 522 stanica/mm³ (raspon: 100 do 1157 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi iznosila je 4,09 log₁₀ kopija/ml (raspon: 3,28 do 5,00 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 7: Ishodi djelotvornosti (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 18 godina) u 48. tjednu (Ispitivanje AI424-020)

Parametar	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni REYATAZ kapsulama i ritonavirovom (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 16	Bolesnici koji su prethodno bili liječeni REYATAZ kapsulama i ritonavirovom (300 mg/100 mg jedanput na dan) n = 25
HIV RNA < 50 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³		
Svi bolesnici	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNA < 50 kopija/ml prema početnim odabranim supstitucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze,^c % (bolesnici s odgovorom/bolesnici koje se moglo procijeniti^d)		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥ 4	NP	0 (0/3)

^aAnaliza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^bBroj bolesnika koji se mogao procijeniti.

^cGlavna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; sporedna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^dUključuje bolesnike s početnim podacima o rezistenciji.
NP = nije primjenjivo.

Pedijatrijska ispitivanja s REYATAZ oralnim praškom

Procjena farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i virološkog odgovora REYATAZ oralnog praška temeljena je na podacima dva otvorena multicentrična klinička ispitivanja:

- AI424-397 (PRINCE I): U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 6 godina
- AI424-451 (PRINCE II): U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 11 godina

U tim ispitivanjima 155 bolesnika (59 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i 96 onih koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima) primalo je jednom dnevno REYATAZ oralni prašak i ritonavir u kombinaciji s dva NRTI-ja.

Za uključenje u oba ispitivanja bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni morali su imati genotipsku osjetljivost na REYATAZ i dva NRTI-ja i bolesnici koji su prethodno bili liječeni, morali su prilikom probira imati dokumentiranu genotipsku i fenotipsku osjetljivost na REYATAZ i barem 2 NRTI-ja. Bolesnici koji su bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima samo *in utero* i tijekom poroda smatrali su se bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni. Bolesnici koji su primali REYATAZ ili REYATAZ/ritonavir bilo kada prije uključivanja u ispitivanje ili su u anamnezi imali neuspjeh liječenja sa jednim ili više inhibitora proteaze, rezistenciju na inhibitore proteaze, ili dokaz o postojećim srčanim abnormalnostima bili su isključeni iz ispitivanja. Rezistencija na inhibitore proteaze definirana je kao genotipska rezistencija na atazanavir ili bilo koji lijek koji je dio osnovnog liječenja u skladu s nacionalnim smjernicama koje se sastoji od NRTI-ja, temeljem kriterija 1) bilo koja velika mutacija: I50L, I84V, N88S i 2) ≥ 2 od sljedećih malih ili unakrsno rezistentnih mutacija M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

U 48. tjednu bilo je 134 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 11 godina koji su primali REYATAZ oralni prašak s ritonavinom kojima je procijenjena djelotvornost. Ti podaci navode se u Tablici 8. Za liječenje pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 930 stanica/mm³ (raspon: 46 do 2291 stanica/mm³) srednje početne vrijednosti HIV-1 RNA u plazmi bile su 4,81 log₁₀ kopija/ml (raspon: 3,4 do 5,9 log₁₀ kopija/ml). Za liječenje pedijatrijskih bolesnika koji su prethodno bili liječeni srednja početna vrijednost broja CD4 stanica bila je 1441 stanica/mm³ (raspon 84 do 5703 stanica/mm³) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4.67 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,0 do 5,9 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 8: Ishodi djelotvornosti za oralni prašak (pedijatrijski bolesnici u dobi od namanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5kg) u 48. tjednu (Ispitivanje AI424-397 i AI424-451)

Parametar	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni REYATAZ oralnim praškom/ritonavinom n = 52	Bolesnici koji su prethodno bili liječeni REYATAZ oralnim praškom /ritonavinom n = 82
HIV RNA < 50 kopija/ml, %^a		
Najmanje 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 i 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
Najmanje 10 do < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
Najmanje 15 do < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
Najmanje 25 do < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV RNA < 400 kopija/ml, %^a		
Najmanje 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 i 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
Najmanje 10 do < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
Najmanje 15 do < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
Najmanje 25 do < 35 kg	-	50,0 (1/2)

Parametar	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni REYATAZ oralnim prašakom/ritonavinom n = 52	Bolesnici koji su prethodno bili liječeni REYATAZ oralnim prašakom /ritonavinom n = 82
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³		
Najmanje 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 and 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
Najmanje 10 do < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
Najmanje 15 do < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
Najmanje 25 do < 35 kg	-	213 (n = 1)

^aAnaliza populacije prema planiranom protokolu s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija: U bolesnika zaraženih HIV-om (n = 33, kombinirana ispitivanja), višestruka primjena lijeka REYATAZ 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan s hranom dovela je do geometrijske sredine (CV %) C_{max} atazanavira od 4466 (42 %) ng/ml, uz vrijeme do postizanja C_{max} od približno 2,5 sati. Geometrijska sredina (CV %) C_{min} atazanavira iznosila je 654 (76 %) ng/ml, a AUC atazanavira 44 185 (51 %) ng•h/ml.

Utjecaj hrane: Istodobna primjena lijeka REYATAZ i ritonavira s hranom optimizira bioraspoloživost atazanavira. Istodobna primjena jednokratne doze lijeka REYATAZ od 300 mg i doze ritonavira od 100 mg uz lagani obrok rezultirala je povećanjem AUC-a za 33 % i povećanjem C_{max} i 24-satne koncentracije atazanavira za 40 % u odnosu na primjenu natašte. Istodobna primjena s obrokom bogatim mastima nije utjecala na AUC atazanavira u odnosu na stanje natašte i C_{max} je bio unutar 11 % vrijednosti natašte. Dvadesetčetverosatna koncentracija nakon obroka bogatog mastima bila je povišena za približno 33 % zbog odgođene apsorpcije; medijan T_{max} povisio se s 2,0 na 5,0 sati. Primjena lijeka REYATAZ s ritonavinom uz lagani obrok ili obrok bogat mastima smanjila je koeficijent varijacije AUC i C_{max} za približno 25 % u usporedbi s onima natašte. Da bi se pojačala bioraspoloživost i minimalizirala varijabilnost, REYATAZ je potrebno uzimati s hranom.

Distribucija: Približno je 86 % atazanavira bilo vezano za proteine u ljudskom serumu u rasponu koncentracija od 100 do 10 000 ng/ml. Atazanavir se veže i za alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i albumin u sličnoj mjeri (89 % odnosno 86 %, pri 1000 ng/ml). U ispitivanju višestrukih doza u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali doze od 400 mg atazanavira jedanput na dan uz lagani obrok tijekom 12 tjedana, atazanavir je otkriven u cerebrospinalnom likvoru i sjemenu.

Metabolizam: Ispitivanja u ljudi i ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se atazanavir prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 do oksigeniranih metabolita. Metaboliti se potom izlučuju u žuč u obliku slobodnih ili glukuroniziranih metabolita. Dodatni manji metabolički putovi sastoje se od N-dezalkilacije i hidrolize. Opisana su dva manja metabolita atazanavira u plazmi. Nijedan metabolit nije pokazao antivirusno djelovanje *in vitro*.

Eliminacija: Nakon jednokratne doze od 400 mg ¹⁴C-atazanavira, 79 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 13 % u mokraći. Neizmijenjeni lijek činio je približno 20 % primijenjene doze u stolici, a 7 % u mokraći. Prosječno se 7 % lijeka izlučilo mokraćom u neizmijenjenom obliku nakon 2 tjedna primjene doze od 800 mg jedanput na dan. U odraslih bolesnika zaraženih HIV-om (n = 33, kombinirana ispitivanja), prosječni poluvijek unutar intervala doziranja atazanavira iznosio je 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 300 mg na dan zajedno s ritonavinom u dozi od 100 mg jedanput na dan, uz lagani obrok.

Linearnost/ne-linearnost: Farmakokinetika atazanavira procijenjena je u zdravih odraslih dobrovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između te dvije skupine opažene su značajne razlike. Farmakokinetika atazanavira pokazuje nelinearnu dispoziciju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: U zdravih je ispitanika eliminacija neizmijenjenog atazanavira putem bubrega iznosila približno 7 % primijenjene doze. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za REYATAZ s ritonaviroom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. REYATAZ (bez ritonavira) ispitan je u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n = 20), uključujući one na hemodijalizi, pomoću višestrukih doza od 400 mg jedanput na dan. Iako je ovo ispitivanje imalo neka ograničenja (tj., nisu ispitane koncentracije nevezanog lijeka), rezultati ukazuju na to da su farmakokinetički parametri atazanavira bili smanjeni za 30 % do 50 % u bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Mehanizam ovog smanjenja nije poznat. (Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Oštećenje funkcije jetre: Atazanavir se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre. Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku atazanavira nakon doze od 300 mg s ritonaviroom nisu ispitani. U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre očekuju se povišene koncentracije atazanavira primijenjenog s ritonaviroom ili bez njega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Dob/Spol: Ispitivanje farmakokinetike atazanavira provedeno je u 59 zdravih muškaraca i žena (29 mladih, 30 starijih). Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih razlika na temelju dobi ili spola.

Rasa: Analiza populacijske farmakokinetike uzoraka iz kliničkih ispitivanja faze II pokazala je da rasa ne utječe na farmakokinetiku atazanavira.

Trudnoća:

Farmakokinetički podaci prikupljeni u trudnica zaraženih HIV-om koje su uzimale REYATAZ kapsule s ritonaviroom prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Farmakokinetika atazanavira s ritonaviroom u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica zaraženih HIV-om u sitom stanju

Farmakokinetički parametar	atazanavir 300 mg s ritonaviroom 100 mg		
	2. tromjesečje (n = 9)	3. tromjesečje (n = 20)	Nakon poroda ^a (n = 36)
C _{max} ng/mL Geometrijska sredina (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Geometrijska sredina (CV %)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Geometrijska sredina (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Utvrđeno je da su vršne koncentracije i AUC atazanavira približno 26-40 % više tijekom postpartalnog razdoblja (4-12 tjedana) od onih prethodno opaženih u bolesnika zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne. Najniže koncentracije atazanavira u plazmi bile su približno dvostruko više tijekom postpartalnog razdoblja u usporedbi s onima prethodno opaženima u bolesnika zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne.

^b C_{min} je koncentracija 24 sata nakon doze.

Pedijatrijska populacija

Vidi se trend prema većem klirensu u mlađe djece, kad se normalizira prema tjelesnoj težini. Kao posljedica, opaženi su veći omjeri vršnih i najnižih vrijednosti, no očekuje se da kod preporučenih doza, geometrijska srednja vrijednost i izloženosti atazanaviru (C_{min}, C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika budu slična onoj primijećenoj u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenih u miševa, štakora i pasa, nalazi povezani s atazanaviroom općenito su bili ograničeni na jetru i uključivali su općenito minimalna do blaga povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima, hepatocelularnu vakuolizaciju i hipertrofiju te, samo

u ženki miša, nekrozu pojedinačnih jetrenih stanica. Sistemska izloženost miševa (mužjaka), štakora i pasa atazanaviru primijenjenom u dozama koje su povezane s jetrenim promjenama bila je barem jednaka onoj opaženoj u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. U ženki miša, izloženost atazanaviru u dozi koja je izazvala nekrozu pojedinačnih stanica bila je 12 puta veća od izloženosti u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. Kolesterol i glukoza u serumu bili su minimalno do blago povišeni u štakora, ali ne u miševa ili pasa.

Tijekom ispitivanja *in vitro*, klonirani kalijev kanal iz ljudskog srca (hERG) bio je inhibiran za 15 % kod koncentracije (30 μ M) atazanavira koja je odgovarala 30 puta većoj koncentraciji slobodnog lijeka pri C_{max} u ljudi. Slične koncentracije atazanavira povećale su trajanje akcijskog potencijala za 13 % (APD₉₀) u ispitivanju na Purkinjeovim vlaknima kunića. Elektrokardiografske promjene (sinusna bradikardija, produljenje PR intervala, produljenje QT intervala i produljenje QRS kompleksa) bile su opažene samo u početnom dvotjednom ispitivanju oralne toksičnosti provedenom u pasa. Sljedeća ispitivanja oralne toksičnosti u pasa u trajanju od 9 mjeseci nisu pokazala elektrokardiografske promjene povezane s lijekom. Klinička važnost ovih nekliničkih podataka nije poznata. Mogući učinci ovog lijeka na srce u ljudi ne mogu se isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U slučajevima predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost produljenja PR intervala (vidjeti dio 4.9).

U ispitivanju učinaka na plodnost i rani embrionalni razvoj, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u štakora ili kunića pri maternalno toksičnim dozama. U skotnih ženki kunića opažene su velike lezije na želucu i crijevima u mrtvih ženki kunića ili ženki kunića na umoru pri maternalnim dozama koje su bile 2 ili 4 puta veće od najviše doze primijenjene u zaključnom ispitivanju embrionalnog razvoja. Procjena prednatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pokazala je da je atazanavir izazvao prolazno smanjenje tjelesne težine u potomstva pri maternalno toksičnim dozama. Sistemska izloženost atazanaviru u dozama koje su rezultirale maternalnom toksičnošću bila je barem jednaka ili nešto veća od one opažene u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan.

Atazanavir je pokazao negativan rezultat na Amesovom testu reverznih mutacija, ali nije izazvao kromosomske aberacije *in vitro* u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. U ispitivanjima *in vivo* u štakora, atazanavir nije izazvao nastanak mikronukleusa u koštanoj srži, oštećenje DNA u duodenumu (kometni test) ili neplanirani popravak DNA u jetri pri koncentracijama u plazmi i tkivu većima od onih koje su bile klastogene *in vitro*.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti atazanavira u miševa i štakora opažena je povećana učestalost benignih adenoma jetre, ali samo u ženki miša. Povećana učestalost benignih adenoma jetre u ženki miša vjerojatno je bila posljedica citotoksičnih promjena u jetri koje su se očitovale nekrozom pojedinačnih stanica i smatra se da nema važnost za ljude pri namjeravanoj terapijskoj izloženosti. Nisu se pronašli znakovi tumorogenog djelovanja u mužjaka miša ili u štakora.

Atazanavir je povećao neprozirnost goveđih rožnica u jednom *in vitro* ispitivanju nadraženosti oka, što ukazuje na to da može biti iritans za oči u slučaju izravnog kontakta s okom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Aspartam (E951)

Saharoza

Aroma naranče i vanilije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon miješanja s hranom ili pićem, mješavina se može čuvati do najviše 1 sata, na temperaturi od najviše 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

REYATAZ oralni prašak potrebno je čuvati u originalnoj vrećici i ne smije se otvarati do neposredno prije uporabe.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Troslojna vrećica od poliestera/aluminija/polietilena.

Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Doza i broj potrebnih vrećica s REYATAZ oralnim praškom određuje se prema tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2)

1. Prije miješanja vrećicu treba protresti da bi se prašak slegao. Treba upotrijebiti čiste škare i i odrezati vrećicu uz točkastu liniju.
2. Treba izabrati odgovarajući način naveden dolje, za miješanje i primjenu s tekućom dojenačkom formulom, pićem ili hranom. Za doziranje se mogu primijeniti i veći volumeni ili količine tekuće dojenačke formule, pića ili hrane. Potrebno je osigurati da bolesnik pojede ili popije u potpunosti dojenačku formulu, hranu ili piće koje sadrži prašak.
 - A: Za miješanje preporučenog broja vrećica REYATAZ oralnog praška, s tekućom dojenačkom formulom u maloj medicinskoj čaši ili malom spremniku za primjenu putem oralne štrcaljke koja se može dobiti od ljekarnika:
 - Žlica se koristi kako bi se pomiješao sadržaj određenog broja vrećica (4-5 vrećica ovisno o tjelesnoj težini dojenčeta) s 10 ml pripremljene tekuće dojenačke formule u maloj medicinskoj čaši ili malom spremniku. Cijela količina mješavine uvuče se u oralnu štrcaljku i primjeni s unutarnje strane desnog ili lijevog obraza dojenčeta. Drugih 10 ml formule ulije se u medicinsku čašu ili mali spremnik kako bi se isprao ostatak REYATAZ oralnog praška u čaši ili spremniku. Preostali dio mješavine uvuče se u štrcaljku i primjeni s unutarnje strane desnog ili lijevog obraza dojenčeta.
 - B: Za miješanje preporučenog broja vrećica REYATAZ oralnog praška s pićem kao što je mlijeko ili voda u maloj čaši:
 - Žlica se koristi kako bi se promiješao sadržaj vrećica s 30 ml pića. Dijete treba popiti mješavinu. Dodatnih 15 ml pića se dodaje u čašu kako bi se isprao ostatak u šalici. Dijete treba popiti u potpunosti preostali dio mješavine.
 - Ako se koristi voda, hranu treba također uzeti istodobno.
 - C: Za miješanje preporučenog broja vrećica REYATAZ oralnog praška s hranom kao što je kašica od jabuke ili jogurt u malom spremniku:
 - Jedna jušna žlica hrane koristi se da bi se promiješao sadržaj vrećice. Mješavinom treba nahraniti dojenče ili mlađe dijete. Dodatnu jušnu žlicu hrane treba dodati u mali spremnik kako bi se pokupio sav prašak iz spremnika i sadržaj se promiješa. Cjelokupnom preostalom mješavinom treba nahraniti dijete.

3. Cjelokupna doza REYATAZ oralnog praška (pomiješana s tekućom dojenačkom formulom, pićem ili hranom) primjenjuje se unutar jednog sata od pripreme (mješavina se može ostaviti na sobnoj temperaturi do najviše 30°C tijekom tog razdoblja).
4. Dodatnu dojenačku formulu, piće ili hranu može se dati nakon što je uzeta cjelokupna mješavina.
5. Ritonavir se primjenjuje odmah nakon primjene REYATAZ praška.

Za dodatne informacije o pripremi i primjeni REYATAZ oralnog praška vidjeti u uputi o lijeku, u dijelu Upute za primjenu lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/267/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. veljače 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije lijeka u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

▪ Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

▪ Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI (PAKIRANJA S BOCOM I BLISTERIMA) I TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija i boca s naljepnicom (1 boca): 60 tvrdih kapsula

Blister pakiranje: 60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Pakiranje s bocom

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister pakiranje:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakiranje s bocom

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/001

Blister pakiranje:

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija: REYATAZ 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI (PAKIRANJA S BOCOM I BLISTERIMA) I TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija i boca s naljepnicom (1 boca): 60 tvrdih kapsula

Blister pakiranje: 60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Pakiranje s bocom

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister pakiranje:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakiranje s bocom:

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/003

Blister pakiranje:

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija: REYATAZ 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI (PAKIRANJA S BOCOM I BLISTERIMA) I TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija s bocom u pakiranju (1 boca): 60 tvrdih kapsula

Kutija s bocama u pakiranju: (3 boce): 3 x 60 tvrdih kapsula (3 boce, svaka s 60 tvrdih kapsula)

Naljepnica na boci: 60 tvrdih kapsula

Blister pakiranje: 60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Pakiranje s bocom**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister pakiranje:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**Pakiranje s bocom**

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/005

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

Blister pakiranje:

60 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kutija: REYATAZ 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI (PAKIRANJA S BOCOM I BLISTERIMA) I TEKST NA NALJEPNICI BOCE

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sadrži laktozu (vidjeti uputu za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kutija s bocom u pakiranju (1 boca): 30 tvrdih kapsula

Kutija s bocama u pakiranju: (3 boce): 3 x 30 tvrdih kapsula (3 boce, svaka s 30 tvrdih kapsula)

Naljepnica na boci: 30 tvrdih kapsula

Blister pakiranje: 30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Pakiranje s bocom

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Blister pakiranje:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakiranje s bocom

30 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/008

3 x 30 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/010

Blister pakiranje:

30 tvrdih kapsula: EU/1/03/267/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija: REYATAZ 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

REYATAZ 50 mg oralni prašak
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 50 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralni prašak
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/267/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija: REYATAZ 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

REYATAZ 50 mg ORALNI PRAŠAK - FOLIJA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

REYATAZ 50 mg oralni prašak
atazanavir
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP{MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REYATAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ
3. Kako uzimati REYATAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REYATAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REYATAZ i za što se koristi

REYATAZ je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako REYATAZ smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

REYATAZ kapsule mogu uzimati odrasli i djeca u dobi od 6 ili više godina. Liječnik Vam je propisao REYATAZ zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Obično se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom REYATAZ za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ

Nemojte uzimati REYATAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati REYATAZ
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, tj. žgaravice); pimoziid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)
 - kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)

- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se u liječenju raka prostate)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

REYATAZ neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka REYATAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete REYATAZ i pobrinite se da liječnik zna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razviju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju REYATAZ možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena lijeka REYATAZ u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija

Drugi lijekovi i REYATAZ

Ne smijete uzimati REYATAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati REYATAZ.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom REYATAZ. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija))
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") s lijekom REYATAZ, za sprečavanje trudnoće, pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr. antacide, koji se moraju uzeti barem 1 sat prije uzimanja lijeka REYATAZ, ili 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, H₂-blokator kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i lamotrigin (antiepileptici)
- enkorafenib, ivosidenib i irinotekan (primjenjuju se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpuštajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonaviro, koji se uzima zajedno s lijekom REYATAZ.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate kortikosteroid udisanjem ili kroz nos, uključujući flutikazon ili budezonid (primjenjuju se za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

REYATAZ s hranom i pićem

Važno je da REYATAZ uzimate s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok) jer to pomaže tijelu da apsorbira lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka REYATAZ izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju REYATAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, odmah se obratite liječniku.

REYATAZ sadrži laktozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati REYATAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Preporučena doza REYATAZ kapsula za odrasle je 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan i s hranom, u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka REYATAZ prema Vašoj anti-HIV terapiji.

Za djecu (u dobi od 6 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza REYATAZ kapsula za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom i 100 mg ritonavira na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	REYATAZ doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
najmanje 35	300	100

*Mogu se uzimati Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

REYATAZ je također dostupan u obliku oralnog praška za primjenu kod djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg. Preporučuje se prijelaz na REYATAZ kapsule s REYATAZ oralnog praška čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kod prelaska na kapsule s oralnog praška može se dogoditi i promjena doze lijeka. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka REYATAZ u pedijatrijskih bolesnika mlađih 3 mjeseca.

Uzimajte REYATAZ kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele. **Ne otvarajte kapsule.**

Ako uzmete više lijeka REYATAZ nego što ste trebali

Žutilo kože i/ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc intervala) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka REYATAZ.

Ako slučajno uzmete više REYATAZ kapsula nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti REYATAZ

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati REYATAZ

Nemojte prestati uzimati REYATAZ prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane lijekom REYATAZ, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od slijedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak. Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom REYATAZ. Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati REYATAZ i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripi mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvorići (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od 3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.
- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom REYATAZ i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u trbuhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek REYATAZ. Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica.

- REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju REYATAZ. Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom REYATAZ:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijedenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgiya (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje),
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- miopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REYATAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REYATAZ sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 100 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi sastojci su krospovidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označivanje sadrže želatinu, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, propilenglikol, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako REYATAZ izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna kapsula REYATAZ 100 mg sadrži 100 mg atazanavira.
Neprozirna plava i bijela kapsula s otisnutim "BMS 100 mg" na jednoj polovici i "3623" na drugoj polovici plavom i bijelom tintom.

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule isporučuju se u bocama sa 60 kapsula.

REYATAZ 100 mg tvrde kapsule isporučuju se i u blisterima u pakiranjima sa 60 kapsula.

Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REYATAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ
3. Kako uzimati REYATAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REYATAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REYATAZ i za što se koristi

REYATAZ je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako REYATAZ smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

REYATAZ kapsule mogu uzimati odrasli i djeca u dobi od 6 ili više godina. Liječnik Vam je propisao REYATAZ zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Obično se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom REYATAZ za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ

Nemojte uzimati REYATAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati REYATAZ
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i REYATAZ*
 - rifampicin, (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, tj. žgaravice); pimoqid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)
 - kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)

- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se u liječenju raka prostate)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

REYATAZ neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka REYATAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete REYATAZ i pobrinite se da liječnikzna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razviju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju REYATAZ možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena lijeka REYATAZ u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija

Drugi lijekovi i REYATAZ

Ne smijete uzimati REYATAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati REYATAZ.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom REYATAZ. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija)
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") s lijekom REYATAZ, za sprečavanje trudnoće, pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr. antacide, koji se moraju uzeti barem 1 sat prije uzimanja lijeka REYATAZ, ili 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, H₂-blokatore kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i lamotrigin (antiepileptici)
- enkorafenib, ivosidenib i irinotekan (primjenjuju se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpustajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonavikom, koji se uzima zajedno s lijekom REYATAZ. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate kortikosteroid udisanjem ili kroz nos, uključujući flutikazon ili budezonid (primjenjuju se za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

REYATAZ s hranom i pićem

Važno je da REYATAZ uzimate s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok) jer to pomaže tijelu da apsorbira lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka REYATAZ izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju REYATAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, odmah se obratite liječniku.

REYATAZ sadrži laktozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati REYATAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Preporučena doza REYATAZ kapsula za odrasle je 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan i s hranom, u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka REYATAZ prema Vašoj anti-HIV terapiji.

Za djecu (u dobi od 6 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza REYATAZ kapsula za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom i 100 mg ritonavira na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	REYATAZ doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
najmanje 35	300	100

*Mogu se uzimati Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

REYATAZ je također dostupan u obliku oralnog praška za primjenu kod djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg. Preporučuje se prijelaz na REYATAZ kapsule s REYATAZ oralnog praška čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kod prelaska na kapsule s oralnog praška može se dogoditi i promjena doze lijeka. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka REYATAZ u pedijatrijskih bolesnika mlađih 3 mjeseca.

Uzimajte REYATAZ kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele. **Ne otvarajte kapsule.**

Ako uzmete više lijeka REYATAZ nego što ste trebali

Žutilo kože i/ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc intervala) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka REYATAZ.

Ako slučajno uzmete više REYATAZ kapsula nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti REYATAZ

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati REYATAZ

Nemojte prestati uzimati REYATAZ prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane lijekom REYATAZ, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od slijedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak. Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom REYATAZ. Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati REYATAZ i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripi mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvoriči (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od 3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.
- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom REYATAZ i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u trbuhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek REYATAZ. Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica.

- REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju REYATAZ. Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom REYATAZ:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u truhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijeđenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgiya (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- nefrolitijaza (stvaranje bubrežnih kamenaca), intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje),
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- mioopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REYATAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REYATAZ sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi sastojci su krospovidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označivanje sadrže želatinu, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, propilenglikol, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako REYATAZ izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna kapsula REYATAZ 150 mg sadrži 150 mg atazanavira.

Neprozirna plava i sivoplava kapsula s otisnutim "BMS 150 mg" na jednoj polovici i "3624" na drugoj polovici plavom i bijelom tintom.

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule isporučuju se u bocama sa 60 kapsula.

REYATAZ 150 mg tvrde kapsule isporučuju se i u blisterima u pakiranjima sa 60 kapsula.

Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REYATAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ
3. Kako uzimati REYATAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REYATAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REYATAZ i za što se koristi

REYATAZ je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako REYATAZ smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

REYATAZ kapsule mogu uzimati odrasli i djeca u dobi od 6 ili više godina. Liječnik Vam je propisao REYATAZ zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Obično se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom REYATAZ za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ

Nemojte uzimati REYATAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati REYATAZ
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog reflaksa, tj. žgaravice); pimoziid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)
 - kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)

- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se u liječenju raka prostate)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

REYATAZ neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka REYATAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete REYATAZ i pobrinite se da liječnikzna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razviju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju REYATAZ možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena lijeka REYATAZ u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija

Drugi lijekovi i REYATAZ

Ne smijete uzimati REYATAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati REYATAZ.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom REYATAZ. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija)
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") s lijekom REYATAZ, za sprečavanje trudnoće, pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr. antacide, koji se moraju uzeti barem 1 sat prije uzimanja lijeka REYATAZ, ili 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, H₂-blokator kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i lamotrigin (antiepileptici)
- enkorafenib, ivosidenib i irinotekan (primjenjuju se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpustajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonaviro, koji se uzima zajedno s lijekom REYATAZ. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate kortikosteroid udisanjem ili kroz nos, uključujući flutikazon ili budezonid (primjenjuju se za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

REYATAZ s hranom i pićem

Važno je da REYATAZ uzimate s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok) jer to pomaže tijelu da apsorbira lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka REYATAZ izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju REYATAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, odmah se obratite liječniku.

REYATAZ sadrži laktozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati REYATAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Preporučena doza REYATAZ kapsula za odrasle je 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan i s hranom, u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka REYATAZ prema Vašoj anti-HIV terapiji.

Za djecu (u dobi od 6 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza REYATAZ kapsula za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom i 100 mg ritonavira na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	REYATAZ doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
najmanje 35	300	100

*Mogu se uzimati Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

REYATAZ je također dostupan u obliku oralnog praška za primjenu kod djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg. Preporučuje se prijelaz na REYATAZ kapsule s REYATAZ oralnog praška čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kod prelaska na kapsule s oralnog praška može se dogoditi i promjena doze lijeka. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka REYATAZ u pedijatrijskih bolesnika mlađih 3 mjeseca.

Uzimajte REYATAZ kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele. **Ne otvarajte kapsule.**

Ako uzmete više lijeka REYATAZ nego što ste trebali

Žutilo kože i/ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc intervala) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka REYATAZ.

Ako slučajno uzmete više REYATAZ kapsula nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti REYATAZ

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati REYATAZ

Nemojte prestati uzimati REYATAZ prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane lijekom REYATAZ, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od slijedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak. Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom REYATAZ. Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati REYATAZ i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripi mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvorići (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od 3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.
- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom REYATAZ i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u truhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek REYATAZ. Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica.

- REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju REYATAZ. Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom REYATAZ:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijeđenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgiya (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje),
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- miopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REYATAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REYATAZ sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi sastojci su krospovidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označivanje sadrže želatinu, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, propilenglikol, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako REYATAZ izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna kapsula REYATAZ 200 mg sadrži 200 mg atazanavira.
Neprozirna plava kapsula s otisnutim "BMS 200 mg" na jednoj polovici i "3631" na drugoj polovici, bijelom tintom.

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule isporučuju se u bočicama sa 60 kapsula. U jednoj kutiji nalazi se jedna ili tri bočice svaka sa 60 tvrdih kapsula.

REYATAZ 200 mg tvrde kapsule isporučuju se i u blisterima u pakiranjima sa 60 kapsula.

Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REYATAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ
3. Kako uzimati REYATAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REYATAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REYATAZ i za što se koristi

REYATAZ je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako REYATAZ smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

REYATAZ kapsule mogu uzimati odrasli i djeca u dobi od 6 ili više godina. Liječnik Vam je propisao REYATAZ zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Obično se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom REYATAZ za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ

Nemojte uzimati REYATAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati REYATAZ
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i REYATAZ*
 - rifampicin, (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, tj. žgaravice); pimoziid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)
 - kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)
 - triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)

- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se u liječenju raka prostate)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

REYATAZ neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka REYATAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete REYATAZ i pobrinite se da liječnikzna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razvijaju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježeni su bubrežni kamenaci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju REYATAZ možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena lijeka REYATAZ u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija

Drugi lijekovi i REYATAZ

Ne smijete uzimati REYATAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati REYATAZ.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom REYATAZ. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija)
- ako s lijekom REYATAZ uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") za sprečavanje trudnoće pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr. antacide, koji se moraju uzeti 1 sat prije uzimanja lijeka REYATAZ, ili 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, H₂-blokatore kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i lamotrigin (antiepileptici)
- enkorafenib, ivosidenib i irinotekan (primjenjuju se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpuštajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonaviro, koji se uzima zajedno s lijekom REYATAZ. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate kortikosteroid udisanjem ili kroz nos, uključujući flutikazon ili budezonid (primjenjuju se za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

REYATAZ s hranom i pićem

Važno je da REYATAZ uzimate s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok) jer to pomaže tijelu da apsorbira lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka REYATAZ izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju REYATAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, nemojte voziti ili upravljati strojevima i odmah se obratite liječniku.

REYATAZ sadrži laktozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati REYATAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Preporučena doza REYATAZ kapsula za odrasle je 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan i s hranom, u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka REYATAZ prema Vašoj anti-HIV terapiji.

Za djecu (u dobi od 6 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza REYATAZ kapsula za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom i 100 mg ritonavira na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	REYATAZ doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
najmanje 35	300	100

*Mogu se uzimati Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

REYATAZ je također dostupan u obliku oralnog praška za primjenu kod djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg. Preporučuje se prijelaz na REYATAZ kapsule s REYATAZ oralnog praška čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kod prelaska na kapsule s oralnog praška može se dogoditi i promjena doze lijeka. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka REYATAZ u pedijatrijskih bolesnika mlađih 3 mjeseca.

Uzimajte REYATAZ kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele. **Ne otvarajte kapsule.**

Ako uzmete više lijeka REYATAZ nego što ste trebali

Žutilo kože i/ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc intervala) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka REYATAZ.

Ako slučajno uzmete više REYATAZ kapsula nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti REYATAZ

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati REYATAZ

Nemojte prestati uzimati REYATAZ prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane lijekom REYATAZ, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od slijedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak. Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom REYATAZ. Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati REYATAZ i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripi mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvoriči (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od 3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.
- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom REYATAZ i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u truhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek REYATAZ. Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica.

- REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju REYATAZ. Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom REYATAZ:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u truhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijeđenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgija (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje),
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- miopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REYATAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REYATAZ sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi sastojci su krospovidon, laktoza hidrat i magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označivanje sadrže želatinu, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, crveni željezov oksid, crni željezov oksid, žuti željezov oksid, propilenglikol, indigokarmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako REYATAZ izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna kapsula REYATAZ 300 mg sadrži 300 mg atazanavira.
Neprozirna crvena i plava kapsula s otisnutim "BMS 300 mg" na jednoj polovici i "3622" na drugoj polovici, bijelom tintom.

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule isporučuju se u bočicama sa 30 kapsula. U jednoj kutiji nalazi se jedna ili tri bočice svaka s 30 tvrdih kapsula.

REYATAZ 300 mg tvrde kapsule isporučuju se i u blisterima u pakiranjima sa 30 kapsula.

Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REYATAZ 50 mg oralni prašak atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REYATAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ
3. Kako uzimati REYATAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REYATAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REYATAZ i za što se koristi

REYATAZ je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako REYATAZ smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

REYATAZ oralni prašak mogu uzimati djeca u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg (pogledajte dio 3. Kako uzimati REYATAZ). Liječnik Vam je propisao REYATAZ zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Potrebno ga je uvijek uzimati s niskom dozom ritonavira i u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom REYATAZ za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati REYATAZ

Nemojte uzimati REYATAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati REYATAZ
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, tj. žgaravice); pimoziid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)
 - kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)

- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se u liječenju raka prostate)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom REYATAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

REYATAZ neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka REYATAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete REYATAZ i pobrinite se da liječnik zna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razviju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju REYATAZ zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju REYATAZ možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena lijeka REYATAZ u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija.

Drugi lijekovi i REYATAZ

Ne smijete uzimati REYATAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati REYATAZ.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom REYATAZ. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija))
- ako s lijekom REYATAZ uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") za sprečavanje trudnoće pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr. antacide, koji se moraju uzeti 1 sat prije uzimanja lijeka REYATAZ, ili 2 sata nakon uzimanja lijeka REYATAZ, H₂-blokatore kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i lamotrigin (antiepileptici)
- enkorafenib, ivosidenib i irinotekan (primjenjuju se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpuštajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonaviro, koji se uzima zajedno s lijekom REYATAZ. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate kortikosteroid udisanjem ili kroz nos, uključujući flutikazon ili budezonid (primjenjuju se za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

REYATAZ s hranom i pićem

Pogledajte dio 3. Kako uzimati REYATAZ

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka REYATAZ izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju REYATAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, nemojte voziti ili upravljati strojevima i odmah se obratite liječniku.

REYATAZ oralni prašak sadrži:

- 63 mg aspartama po vrećici. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.
- 1.3 g saharoze po vrećici. To treba uzeti u obzir u bolesnika s dijabetesom mellitusom. Može biti štetno za zube. Ako Vam je liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi šećere, obratite se liječniku prije nego počnete davati svom djetetu ovaj lijek.

3. Kako uzimati REYATAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Za djecu (u dobi od 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza REYATAZ oralnog praška za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom s ritonavirod na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	REYATAZ doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
Najmanje 5 do manje od 15	200 mg (4 vrećica ^a)	80 mg ^b
Najmanje 15 do manje od 35	250 mg (5 vrećica ^a)	80 mg ^b
Najmanje 35	300 mg (6 vrećica ^a)	100 mg ^c

^a Jedna vrećica sadrži 50 mg lijeka REYATAZ

^b Ritonavir oralna otopina

^c Ritonavir oralna otopina ili kapsule/tablete

REYATAZ je također dostupan u obliku kapsula za primjenu u odraslih i djece u dobi od najmanje 6 godina, tjelesne težine od najmanje 15 kg koja su u mogućnosti progutati kapsule. Preporučuje se prijelaz s REYATAZ oralnog praška na REYATAZ kapsule čim su bolesnici mogu pozdanno progutati kapsule.

Kod prelaska na kapsule s oralnog praška može se dogoditi i promjena doze. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka REYATAZ u pedijatrijskih bolesnika mlađih 3 mjeseca.

Upute za primjenu REYATAZ oralnog praška:

- Za djecu koja mogu piti iz čaše, REYATAZ oralni prašak mora se uzeti s hranom ili pićem. Ako se REYATAZ oralni prašak miješa s vodom, istodobno treba također uzeti hranu.
- Kod djece koja ne mogu jesti krutu hranu ili piti iz čaše REYATAZ oralni prašak mora se pomiješati s dojenačkom formulom i potrebno ga je primijeniti koristeći oralnu štrcaljku. Zamolite svog ljekarnika za oralnu štrcaljku. Nemojte primjenjivati bocu za dojenče za primjenu lijeka REYATAZ pomiješanog s dojenačkom formulom.
- Pogledajte "Upute za uporabu" o lijeku na kraju ove upute za pripremu i primjenu doze REYATAZ oralnog praška.
- REYATAZ oralni prašak potrebno je dati unutar 60 minuta od miješanja.

Ako uzmete više lijeka REYATAZ nego što ste trebali

Žutilo kože i/ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc intervala) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka REYATAZ.

Ako slučajno uzmete ili date više REYATAZ oralnog praška nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti REYATAZ

Ako ste propustili dozu ili ste zaboravili svom djetetu dati dozu, uzmite ili dajte propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite ili dajte sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme da Vi i Vaše dijete primite -sljedeću dozu, nemojte uzeti ili dati propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti ili dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati REYATAZ

Nemojte prestati uzimati REYATAZ prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane lijekom REYATAZ, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od slijedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak. Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom REYATAZ. Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati REYATAZ i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripu, mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvorčići (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od

3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.

- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom REYATAZ i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u truhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek REYATAZ. Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica. REYATAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju REYATAZ. Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom REYATAZ

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u truhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijeđenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgiya (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje),
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- miopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REYATAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili vrećici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne otvarajte vrećicu prije nego što je mislite upotrijebiti.

Nakon miješanja oralnog praška s hranom ili pićem, može se čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do najviše 1 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REYATAZ sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna vrećica sadrži 50 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi sastojci su. aspartam (E951), saharoza i aroma naranče i vanilije.

Kako REYATAZ izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna vrećica REYATAZ 50 mg oralnog praška sadrži 50 mg atazanavira.

Dostupno je pakiranje: 1 kutija s 30 vrećica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Upute za uporabu

Ove upute opisuju Vam kako pripremiti i dati dozu REYATAZ oralnog praška. Pobrinite se da pročitate i razumijete ove upute prije davanja ovog lijeka svom djetetu.

Liječnik Vašeg djeteta odlučit će o ispravnoj dozi na temelju tjelesne težine i dobi djeteta.

Uvijek dajte lijek svom djetetu unutar 60 minuta od miješanja.

Prije primjene lijeka

1. Odredite potrebnu dozu i broj vrećica REYATAZ oralnog praška (pogledajte dio 3. Kako uzimati REYATAZ).
2. Prije primjene protresite vrećicu. Odrežite svaku vrećicu uz točkastu liniju.
3. Izaberite odgovarajući način primjene REYATAZ oralnog praška naveden dolje za svoje dijete. Za doziranje se mogu primijeniti i veći volumeni ili količine tekuće dojenačke formule, pića ili hrane. Pobrinite se da je uzeta sva količina dojenačke formule, pića ili hrane koja sadrži lijek.

Priprema i primjena lijeka s tekućom dojenačkom formulom korištenjem medicinske čaše ili malog spremnika i oralne štrcaljke (zatražite od svog ljekarnika oralnu štrcaljku):

1. Uzmite medicinsku čašu ili mali spremnik i stavite sadržaj vrećice u čašu ili mali spremnik.
2. Dodajte 10 ml pripremljene tekuće dojenačke formule i promiješajte koristeći žlicu.
3. Stavite vrh oralne štrcaljke u mješavinu i povucite klip sve dok se puna količina dojenačke formule nije uvukla.
4. Stavite štrcaljku u usta djeteta, unutar obraza i potisnite klip kako bi istisnuli lijek.
5. Stavite dodatnih 10 ml pripremljene dojenačke formule u čašu ili spremnik i isperite ostatak oralnog praška iz čaše ili spremnika.
6. Stavite vrh štrcaljke u smjesu i povucite klip sve dok se puna količina dječje formule nije uvukla.
7. Stavite štrcaljku u usta djeteta, unutar obraza i potisnite klip kako bi istisnuli lijek.
8. Preporučenu dozu ritonavira dajte svom djetetu odmah nakon primjene REYATAZ oralnog praška.

Priprema i primjena lijeka s pićem

1. Stavite sadržaj vrećica u malu čašu.
2. Dodajte 30 ml pića i promiješajte žlicom.
3. Dajte djetetu da popije mješavinu.
4. Dodajte dodatnih 15 ml pića, promiješajte i dajte djetetu da popije.
5. Ako se koristi voda, istodobno treba uzeti hranu.

Priprema i primjena lijeka s hranom

1. Napunite mali spremnik sadržajem vrećica.
2. Dodajte najmanje jednu jušnu žlicu hrane i promiješajte.
3. Nahranite svoje dijete mješavinom.
4. Dodajte dodatnu jušnu žlicu hrane u spremnik, promiješajte i ponovno nahranite dijete.

U slučaju dodatnih pitanja o pripremi i primjeni doze REYATAZ oralnog praška obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.