

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 100 mg kemény kapszula
REYATAZ 150 mg kemény kapszula
REYATAZ 200 mg kemény kapszula
REYATAZ 300 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

REYATAZ 100 mg kemény kapszula

100 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag: 54,79 mg laktóz kapszulánként.

REYATAZ 150 mg kemény kapszula

150 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag: 82,18 mg laktóz kapszulánként.

REYATAZ 200 mg kemény kapszula

200 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag: 109,57 mg laktóz kapszulánként.

REYATAZ 300 mg kemény kapszula

300 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag: 164,36 mg laktóz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

REYATAZ 100 mg kemény kapszula

A kapszula átlátszatlan kék és fehér színű. Fehér és kék színű festékekkel jelölt, egyik oldalon „BMS 100 mg”, a másik oldalon „3623” jelzéssel.

REYATAZ 150 mg kemény kapszula

A kapszula átlátszatlan kék és kobaltkék színű. Fehér és kék színű festékekkel jelölt, egyik oldalon „BMS 150 mg”, a másik oldalon „3624” jelzéssel.

REYATAZ 200 mg kemény kapszula

A kapszula átlátszatlan kék színű. Fehér színű festékekkel jelölt, egyik oldalon „BMS 200 mg”, a másik oldalon „3631” jelzéssel.

REYATAZ 300 mg kemény kapszula

A kapszula átlátszatlan piros és kék színű. Fehér színű festékkel jelölt, egyik oldalon „BMS 300 mg”, a másik oldalon „3622” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A REYATAZ kapszula alacsony dózisu ritonavirrel együtt adva HIV-1 fertőzött felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2 pont).

A rendelkezésre álló, felnőtt betegektől származó virológiai és klinikai adatok alapján a több proteáz-gátlóra is rezisztens törzsekkel (≥ 4 PI mutáció) fertőzött betegeknél nem várható kedvező hatás.

Előzetes kezelésben részesült felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a REYATAZ terápia kiválasztása az egyedi vírus rezisztencia vizsgálat, valamint a beteg kezelési anamnézise alapján történik (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV fertőzés kezelésében jártas szakorvosnak kell indítania.

Adagolás

Felnőttek

A REYATAZ kapszula javasolt adagja naponta egyszer 300 mg napi egyszeri 100 mg ritonavirral kombinálva, étkezés közben. A ritonavir az atazanavir farmakokinetikai hatását erősíti (lásd 4.5 és 5.1 pont). (Lásd még 4.4 pont, A ritonavir leállítása, kizárólag korlátozó körülmények között).

Gyermekgyógyászati betegek (6- < 18 éves korúak és legalább 15 kg testtömegűek)

Az atazanavir kapszula adagolása gyermekgyógyászati betegeknél a testtömeg figyelembevételével történik, amint azt az 1. táblázat mutatja és a javasolt felnőtt adagot nem szabad meghaladni. A REYATAZ kapszulát ritonavirrel, étkezés közben kell bevenni.

1. táblázat: Adagolás gyermekgyógyászati betegek számára (6 – < 18 éves korúak és legalább 15 kg testtömegűek) REYATAZ kapszula és ritonavir adása esetén

testtömeg (kg)	REYATAZ, napi egyszeri adag	ritonavir napi egyszeri adag ^a
15 – < 35	200 mg	100 mg
legalább 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat.

Gyermekgyógyászati betegek (legalább 3 hónaposak, és legalább 5 kg testtömegűek): A legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek számára rendelkezésre áll a REYATAZ belsőleges por (lásd a REYATAZ belsőleges por alkalmazási előírását). Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállítás.

A gyógyszerformák közötti átállításkor a dózis módosítása válhat szükségessé. Olvassa el az adott gyógyszerforma adagolási táblázatát (lásd a REYATAZ belsőleges por alkalmazási előírását).

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Adagolás módosítás nem szükséges. Hemodialízisben részesülő betegeknél a REYATAZ és ritonavir kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A REYATAZ és ritonavir kombinációját májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A REYATAZ és ritonavir kombinációját óvatosan kell alkalmazni enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mérsékelt ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a REYATAZ és ritonavir kombinációja nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

A ritonavirnak a javasolt kezdeti, ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített rezsimből történő elhagyása esetén (lásd 4.4 pont) a hatásfokozó nélküli REYATAZ adagolása az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél 400 mg-os dózisban, a közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél pedig 300 mg-ra lecsökkentett dózisban naponta egyszer, étkezés közben (lásd 5.2 pont) fenntartható. A hatásfokozó nélküli REYATAZ súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem alkalmazható.

Terhesség és szülés utáni időszak

A terhesség 2. és 3. trimeszterében:

A REYATAZ 300 mg és a 100 mg ritonavir kombináció nem feltétlenül biztosít megfelelő atazanavir-expozíciót, különösen akkor, ha az atazanavir aktivitás vagy az egész rezsím a gyógyszer-rezisztencia miatt esetleg csökken. Mivel csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre és a betegek reakciói változóak, ezért a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a terhesség alatt terápiás gyógyszer-monitorozás (TDM) is megfontolható.

Az atazanavir-expozíció további csökkenésének kockázata várható, ha az atazanavirt olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, melyek ismertén csökkentik az expozícióját (pl. tenofovir-dizoproxil vagy H₂-receptor antagonisták).

- Ha tenofovir-dizoproxil vagy egy H₂-receptor antagonisták alkalmazása szükséges, akkor a REYATAZ adagját 400 mg-ra kell növelni a 100 mg ritonavir alkalmazása mellett, valamint a TDM is megfontolható (lásd 4.6 és 5.2 pont).
- Nem ajánlott a REYATAZ + ritonavir kombináció alkalmazása az olyan terhes betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt és egy H₂-receptor antagonistát is kapnak.

(Lásd 4.4 pont, A ritonavir leállítása, kizárólag korlátozó körülmények között).

Szülés utáni időszak

A terhesség 2. és 3. trimeszterében bekövetkező lehetséges atazanavir-expozíció csökkenést a szülés utáni első két hónapban az atazanavir-expozíció növekedése követheti (lásd 5.2 pont). Ezért a szülés utáni időszakban a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatások jelentkezését.

- Ebben az időszakban a szülés után lévő betegekre ugyanaz az adagolási ajánlás vonatkozik, mint a nem terhes betegekre, beleértve az egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazást, amelyek ismertén hatással vannak az atazanavir-expozícióra (lásd 4.5 pont).

Gyermekgyógyászati betegek (3 hónaposnál fiatalabb)

A biztonságossági aggályok miatt a REYATAZ nem alkalmazható 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, különös tekintettel a Kern-icterus lehetséges kockázatára.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A REYATAZ súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).
A REYATAZ ritonavirral közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Rifampicinnel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A PDE5-inhibitor szildenafilfillal történő kombináció, ha kizárólag a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák (lásd 4.5 pont). Az erectilis dysfunctio kezelése esetén a szildenafilfillal történő együttes alkalmazást lásd a 4.4 és 4.5 pontban.

Együttadás olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 CYP3A4 izoformjának szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk (pl. kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolám, szájon át adagolt midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekért lásd a 4.5 pontot) a lomitapid és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazás grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is (lásd 4.5 pont).

Glecaprevir/pibrentasvir fix dózisú kombinációval történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Együttadás olyan készítményekkel, amelyek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak (lásd 4.5 pont).

Apalutamiddal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

REYATAZ együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-ot meghaladó ritonavir dózissal klinikailag még nem vizsgálták. A magasabb ritonavir dózissal az atazanavir biztonságosságát befolyásolhatják (kardiális hatások, hyperbilirubinaemia) és ezért adásuk nem javasolt. Kizárólag akkor, amikor az atazanavirt és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt, a ritonavir adagjának napi egyszeri 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet. Ebben az esetben szoros klinikai megfigyelés szükséges (lásd alább Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel).

Egyéb betegségekben is szenvedő betegek

Májkárosodás: Az atazanavir elsődlegesen a májban metabolizálódik, károsodott májfunkciójú betegeknél emelkedett plazma koncentrációkat figyeltek meg (lásd 4.2 és 4.3 pont). A REYATAZ kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedő betegeken. Krónikus hepatitis B, illetve C fertőzésben szenvedő, kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek fokozottan veszélyeztetettek a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű mellékhatások kialakulása szempontjából. Hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése során kérjük, vegye figyelembe a gyógyszerek alkalmazási előírásait is (lásd 4.8 pont).

Fennálló májműködési zavar esetén –beleértve a krónikus aktív hepatitist– gyakrabban fordulnak elő májenzim eltérések a kombinált antiretrovirális kezelés alatt. A beteget az általános orvosi gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben ezen betegeknél a májbetegség rosszabbodik, a kezelés felfüggesztését vagy megszakítását meg kell fontolni.

Vesekárosodás: Beszűkült vesefunkciójú betegeknél adagolás módosítás nem szükséges. Azonban hemodialízisben részesülő betegeknél a REYATAZ nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A QT-távolság megnyúlása: Klinikai vizsgálatokban a PR intervallum tünetmentes meghosszabbodását figyelték meg REYATAZ kezelés során, mely dózisfüggő volt. Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) a REYATAZ-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot (lásd 5.1 pont). Különös óvatossággal kell eljárni a REYATAZ és egyéb olyan gyógyszerkészítmények együttes rendelésekor, melyek képesek megnövelni a QT-intervallumot, és/vagy az olyan betegek esetén, akik kórelőzményében rizikófaktorok szerepelnek (bradycardia, megnyúlt kongenitális QT, elektrolit egyensúlyzavar). (lásd 4.8 és 5.3 pont)

Hemofiliás betegek: A és B típusú hemofiliás betegek proteáz-inhibitor kezelése során fokozott vérzékenységről számoltak be, mint pl. spontán bőr haematoma és haemarthros. Néhány betegnek kiegészítő VIII-as faktort adtak. Az esetek több mint felében a proteáz-inhibitor kezelést folytatták, illetve ha megszakították, akkor újrakezdték. Feltételezhető, hogy van kapcsolat, de a pontos hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzés lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatokban a REYATAZ (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül) dyslipidaemiát kisebb mértékben indukált, mint más hasonló gyógyszerek.

Hyperbilirubinaemia

A REYATAZ-t szedő betegek között előfordult az indirekt (nem konjugált) bilirubin-szint reverzibilis emelkedése, amelynek oka az UDP-glucuronosil transzferáz (UGT) enzim gátlása (lásd 4.8 pont). Máj transzamináz-enzimek emelkedésénél, amely emelkedett bilirubin szinttel jár, REYATAZ-t szedő betegeknél, egyéb kórokat is keresni kell. REYATAZ helyett egyéb antiretrovirális kezelés alkalmazását kell mérlegelni, ha a sárgaság vagy a sclera icterusa elfogadhatatlan a betegnek. Az atazanavir adagjának csökkentése nem javasolt, mert a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.

Az indinavir esetében is fennállhat az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia az UGT gátlása miatt. A REYATAZ és az indinavir kombinációját még nem vizsgálták és így ezen gyógyszerek együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A ritonavir leállítás, kizárólag korlátozó körülmények között

A javasolt standard kezelés a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített REYATAZ, ami optimális farmakokinetikai paramétereket és virológiai szuppressziót előidéző szintet biztosít.

A ritonavir elhagyása a hatásfokozóval kiegészített REYATAZ rezsimből nem javasolt, de felnőtt betegeknél mérlegelhető napi egyszeri, étkezés közben adott 400 mg-os adag mellett, kizárólag az alábbi, kombinált korlátozó körülmények között:

- nincs korábbi virológiai sikertelenség,

- az aktuális adagolási rend mellett az utolsó 6 hónap során nem kimutatható vírusterhelés,
- az aktuális adagolási rendre HIV rezisztencia-asszociált mutációkat (RAM) nem hordozó vírustörzsek.

A ritonavir nélkül adott REYATAZ alkalmazása nem mérlegelhető a tenofovir-dizoproxil, illetve olyan egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket tartalmazó fő rezsimmel kezelt betegeknél, amelyek csökkentik az atazanavir biohasznosulását (lásd 4.5 pont, A ritonavirnak a javasolt, hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyása esetén), vagy a felismert, kétséges compliance esetén.

A ritonavir nélkül adott REYATAZ nem alkalmazható terhes betegeknél, tekintettel arra, hogy az szuboptimális expozíciót okozhat, ami különösen aggályos az anyai infekció és a vertikális transzmisszió szempontjából.

Cholelithiasis

REYATAZ-t kapó betegeknél cholelithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Amennyiben a cholelithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Krónikus vesebetegség

A forgalomba hozatalt követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirral vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirral kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavirt/ritonavirt tartalmazó rezsim kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.8 pont).

Nephrolithiasis

REYATAZ-t kapó betegeknél nephrolithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Néhány esetben a nephrolithiasis akut veseelégtelenséggel vagy a vese csökkent működésével járt. Amennyiben a nephrolithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART megkezdését követő első néhány hét vagy hónap alatt figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumónia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet megfelelően ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek a REYATAZ-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

A REYATAZ-t kapó betegeknél Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a panaszokról és tünetekről, és gondosan monitorozni kell a bőrreakciókat. A REYATAZ adását abba kell hagyni, ha súlyos bőrkiütés alakul ki.

Ezek az események úgy kezelhetők a legjobban, ha korán diagnosztizálásra kerülnek, és azonnal abbahagyják a feltételezett gyógyszerek alkalmazását. Ha a betegnél a REYATAZ alkalmazásával összefüggő SJS vagy DRESS alakul ki, akkor a REYATAZ adása nem kezdhető újra.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A REYATAZ atorvasztatinnal történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ és a nevirapin vagy efavirenz együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Amennyiben a REYATAZ és egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) együttes adására van szükség, mind a REYATAZ adagjának 400 mg-ra, mind a ritonavir adagjának 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet efavirenzzel kombinálva, szoros klinikai megfigyelés mellett.

Az atazanavirt elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. A REYATAZ együttes alkalmazása a CYP3A4 indukcióját okozó gyógyszerekkel nem ajánlott (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok: különös óvatosság szükséges REYATAZ-t szedő betegek esetén, ha az erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitorokat (szildenafilfilt, tadalafilfilt vagy vardenafilf) rendelnek. A REYATAZ-nak és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása várhatóan jelentősen megemeli ezek koncentrációját, ami a PDE5-gátlással összefüggő mellékhatásokat, például hypotóniát, látászavarokat és priapizmust eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Ritonavirrel kombinált REYATAZ és vorikonazol együttes adása nem javasolt, kivéve, ha az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.

A betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható. A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ/ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ és a szalmeterol együttes adása a szalmeterollal összefüggő kardiovaszkuláris nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A szalmeterol és REYATAZ együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az atazanavir abszorpciója csökkenhet azokban az esetekben, amikor a gyomor pH-ja megemelkedik, függetlenül annak okától.

A REYATAZ és a proton-pumpa gátlók együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont). Amennyiben a REYATAZ és egy proton-pumpa gátló kombinációja elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A proton-pumpa gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot.

Egyéb, nem norgesztimátot vagy noretindront tartalmazó, progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és a REYATAZ együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

Biztonságosság

A PR intervallum tünetmentes meghosszabbodása gyermekgyógyászati betegeknél gyakoribb volt mint felnőtteknél. Tünetmentes első- és másodfokú AV-blokkot jelentettek gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 pont). Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) a REYATAZ-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot. Ajánlott a szív monitorozása a klinikai eredmények alapján (pl. bradycardia).

Hatásosság

Az atazanavir/ritonavir kombináció nem hatásos a rezisztenciát okozó, számos mutációt hordozó vírustörzsek esetén.

Segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes laktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban, glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A REYATAZ és a ritonavir együttes alkalmazása során a gyógyszerinterakcióban a ritonavir dominálhat, mivel a ritonavir hatékonyabb CYP3A4-gátló, mint az atazanavir. A REYATAZ és a ritonavir együttes alkalmazása előtt a ritonavirre vonatkozó alkalmazási előírást figyelembe kell venni.

Az atazanavir metabolizmusa a májban történik a CYP3A4 által. Az atazanavir gátolja a CYP3A4-t. Ezért a REYATAZ-t ellenjavallt olyan gyógyszerekkel együtt szedni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk: kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolám, szájon át alkalmazott midazolám, lomitapid és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin és a dihidroergotamin (lásd 4.3 pont).

A grazoprevir és elbasvir megemelkedett plazmakoncentrációja és a grazoprevir koncentrációjának megemelkedésével összeköthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt a REYATAZ együttes alkalmazása grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt a REYATAZ együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisú kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyéb kölcsönhatások

Az atazanavir és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A 2. táblázatban bemutatott vizsgálatokat, ha

megjegyzésként más nem szerepel, egészséges önkénteseken végezték. Sok vizsgálatot végeztek egyéb antiretrovirális terápia nélkül alkalmazott atazanavirrel, amely nem az atazanavir javasolt adagolási rendje (lásd 4.4 pont).

Ha a ritonavir leállítása korlátozott körülmények között (lásd 4.4 pont) orvosilag indokolt, különös figyelmet kell fordítani az atazanavir azon kölcsönhatásaira, amelyek különbözhetnek a ritonavir hiánya esetén (lásd az adatokat alább, a 2. táblázatban).

2. táblázat: Interakciók a REYATAZ és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HEPATITIS C ELLENES SZEREK		
Napi egyszeri 200 mg grazoprevir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) A grazoprevir koncentrációk nagymértékben megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	A grazoprevir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja és a hozzá köthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt a REYATAZ együttes alkalmazása elbasvir/grazoprevir tartalmú készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Napi egyszeri 50 mg elbasvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Az elbasvir koncentrációk megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>400 mg szofoszbuvir /100 mg velpataszvir /100 mg voxilaprevir, egyszeri adag* (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Szofoszbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Szofoszbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpataszvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpataszvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%</p> <p>Az atazanavir és ritonavir expozíciójára gyakorolt hatást még nem vizsgálták. Várt: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>A REYATAZ/ritonavir és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kölcsönhatásának mechanizmusa az OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás.</p>	<p>A REYATAZ és voxilaprevir tartalmú készítmények együttes alkalmazása várhatóan növeli a voxilaprevir koncentrációját. A REYATAZ együttes alkalmazása voxilaprevirt tartalmazó terápiával nem javasolt.</p>
<p>Napi egyszeri 300 mg glecaprevir/120 mg pibrentaszvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentaszvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaszvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaszvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*Az atazanavir és ritonavir hatását a glecaprevir és a pibrentaszvir első adagjára jelentették.</p>	<p>A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt a REYATAZ együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisos kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓK		
Tikagrelor	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A REYATAZ és a tikagrelor egyidejű alkalmazása nem ajánlott a tikagrelor trombocitaaggregáció-gátló hatásának lehetséges fokozódása miatt.
Klopidogrel	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A klopidogrellel való egyidejű alkalmazás nem ajánlott a klopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatásának lehetséges csökkenése miatt.
Prazugrel	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A prazugrel és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség az adag módosítására.
ANTIRETROVIRÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Proteáz-gátlók:</i> a REYATAZ és a ritonavir, valamint egyéb proteáz-gátlók együttes alkalmazását még nem vizsgálták, de feltételezhető, hogy egyéb proteáz-gátlók expozícióját megemelné. Ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt.		
Napi egyszeri 100 mg ritonavir (napi egyszeri 300 mg atazanavir) A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *Egy kombinált analízisben 300 mg atazanavirt 100 mg ritonavirral kombinálva (n = 33) hasonlítottak össze 400 mg atazanavirral ritonavir nélkül alkalmazva (n = 28). Az atazanavir és a ritonavir kölcsönhatásának mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.	A napi egyszeri 100 mg ritonavir fokozza az atazanavir farmakokinetikáját.
Indinavir	Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiát okozhat.	REYATAZ és indinavir együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
Napi kétszeri 150 mg lamivudin + napi kétszeri 300 mg zidovudin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a lamivudin és a zidovudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.	Ezen adatok alapján és mivel a ritonavirnek várhatóan nincs jelentős hatása az NRTI-k farmakokinetikájára, ezen gyógyszerek és a REYATAZ együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az együtt alkalmazott gyógyszerek expozíciója.
Abakavir	Az abakavir és a REYATAZ együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az abakavir expozíciója.	

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>200 mg didanozin (puffert tartalmazó tabletták) /40 mg sztavudin, mindkettő egyszeri adag (400 mg atazanavir, egyszeri adag)</p>	<p>Atazanavir, egyidejű alkalmazása ddI+d4T-vel (éhgymorra) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, 1 órával a ddI+d4T után adagolva (éhgymorra) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Az atazanavir koncentrációja nagymértékben csökkent, amikor didanozinnal (puffert tartalmazó tabletták) és sztavudinnal együttesen alkalmazták. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatósága, amely a megemelkedett pH-val, az antacida jelenlétével magyarázható a didanozin tartalmú, puffert tartalmazó tablettákban.</p> <p>Nem figyeltek meg a didanozin és a sztavudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>A didanozint éhgymorra kell bevenni, 2 órával az étkezés közben bevett REYATAZ után. A sztavudin és a REYATAZ együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna a sztavudin expozíciója.</p>
<p>400 mg egyszeri adag didanozin (bélben oldódó kapszulák) (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Didanozin (étkezés közben) Didanozin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor bélben oldódó didanozinnal együttesen alkalmazták, azonban étkezés közben történő alkalmazása csökkentette a didanozin koncentrációit.</p>	

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Számos klinikai vizsgálatból származó adat összesített analízise során a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációt 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együttesen adva (n = 39) hasonlították össze a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációval (n = 33).</p> <p>A REYATAZ- és ritonavir-kezelés hatásosságát tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kombinálva a 045-ös számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben részesült betegeknél, és a 138-as számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben nem részesült betegeknél igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az atazanavir és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kölcsönhatásának mechanizmusa nem ismert.</p>	<p>Amikor tenofovir-dizoproxil-fumaráttal alkalmazzák egyidejűleg, javasolt, hogy a 300 mg REYATAZ-t 100 mg ritonavirral és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal adják (mindet egyszeri dózisban, étkezés közben).</p>
<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumarát AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>A betegek szoros megfigyelése szükséges a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal összefüggésbe hozható mellékhatások miatt, beleértve a vesebetegségeket is.</p>
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i>		
<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC: ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Az efavirenz és REYATAZ együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 200 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Efavirenz adása nélkül, naponta egyszer, este történő REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. Az efavirenz és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója. **Korábbi adatok összehasonlítása alapján.</p>	
<p>Naponta kétszer 200 mg nevirapin (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>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%)* *Nevirapin adása nélkül REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. A nevirapin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója.</p>	<p>A nevirapin és REYATAZ együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>
<p><i>Integráz inhibitorok</i></p>		
<p>Naponta kétszer 400 mg raltegravir (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C_{max}: ↑24% Raltegravir C_{12hr}: ↑77%</p> <p>A mechanizmus az UGT1A1 gátlás.</p>	<p>A raltegravir dózisának módosítása nem szükséges.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIBIOTIKUMOK		
Napi kétszeri 500 mg klaritromicin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	<p>Klaritromicin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>A klaritromicin adagjának csökkentése a 14-OH klaritromicin szubterápiás koncentrációját eredményezheti.</p> <p>A klaritromicin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	Az adag csökkentésére vonatkozóan nem adható ajánlás; ezért a REYATAZ és klaritromicin együttes alkalmazásakor fokozott elővigyázatosság szükséges.
GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Napi egyszeri 200 mg ketokonazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.	Ketokonazolt és itrakonazolt körültekintően kell alkalmazni ritonavirrel kombinált REYATAZ-zal. Nagy dózisú ketokonazol és itrakonazol (> 200 mg/naponta) alkalmazása nem javasolt.
Itrakonazol	Az itrakonazol, csakúgy, mint a ketokonazol, egy potens inhibitor, valamint a CYP3A4-enzim szubsztrátja is.	
	Egyéb támogatott proteáz-gátlókkal és ketokonazzal végzett vizsgálatok eredményei alapján, amelyben a ketokonazol AUC-értéke háromszoros emelkedést mutatott, a ritonavirrel kombinált REYATAZ várhatóan megemeli a ketokonazol, illetve az itrakonazol koncentrációit.	

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Naponta kétszer 200 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek.</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>A legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható.</p>	<p>Ritonavirrel kombinált REYATAZ és vorikonazol együttes alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a terápiás előny/kockázat arány értékelése igazolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.4 pont).</p> <p>Amikor vorikonazol-kezelés szükséges, meg kell határozni a beteg CYP2C19 genotípusát, ha kivitelezhető.</p> <p>Ezért abban az esetben, ha a kombináció elkerülhetetlen, a CYP2C19 státusznak megfelelően az alábbi ajánlások érvényesek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek esetében mind a vorikonazol (klinikai jelek), mind az atazanavir (virologiai válasz) esetében ajánlott a hatásosság megszűnésének gondos klinikai nyomon követése. - a funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegeknél a vorikonazzal összefüggő nemkívánatos események gondos klinikai és laboratóriumi nyomon követése ajánlott. <p>Ha a genotípus meghatározása nem oldható meg, el kell végezni a biztonságosság és hatásosság teljes körű nyomon követését.</p>
<p>Naponta kétszer 50 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek.</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>A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható.</p>	<p>Ha a genotípus meghatározása nem oldható meg, el kell végezni a biztonságosság és hatásosság teljes körű nyomon követését.</p>
<p>Napi egyszeri 200 mg flukonazol (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>A ritonavirrel kombinált REYATAZ és flukonazol együttes alkalmazása nem módosította jelentősen az atazanavir és a flukonazol koncentrációit.</p>	<p>A flukonazol és a REYATAZ együttes alkalmazásakor adagolás módosítás nem szükséges.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
MYCOBAKTÉRIUM-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Rifabutin 150 mg heti kétszer (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	<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>**Napi egyszeri 150 mg rifabutin monoterápiával összehasonlítva. Az össz-rifabutin és 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Az előző vizsgálatokban az atazanavir farmakokinetikai adatai nem változtak meg a rifabutin hatására.</p>	<p>REYATAZ-zal történő együttes adása esetén a rifabutin ajánlott dózisa hetente 3-szor 150 mg a beállítási napokon (pl. hétfő-szerda-péntek). A rifabutin-expozíció várható megnövekedése következtében a rifabutinhoz kapcsolódó mellékhatások, pl. a neutropenia és uveitis miatt fokozott ellenőrzés szükséges. A rifabutin dózis további heti 2-szer 150 mg-ra történő csökkentése javasolt a beállítási napokon azoknál a betegeknél, akik nem tolerálták a heti 3-szor 150 mg-os dózist. Figyelembe kell venni, hogy a rifabutin heti 2-szer 150 mg-os adagolása nem biztos, hogy lehetővé teszi a rifabutin optimális expozícióját, ami a rifamicin rezisztencia kialakulásához és a kezelés sikertelenségéhez vezethet. Nem szükséges a REYATAZ adagolás módosítása.</p>
Rifampicin	<p>A rifampicin egy erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az atazanavir AUC-értékének 72%-os csökkenését okozza, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet. A csökkent expozíció kivédésére irányuló kísérletek során – a ritonavirrel kombinált REYATAZ vagy más proteáz-gátlók dózisainak emelésekor – nagyobb gyakorisággal észleltek hepaticus reakciókat.</p>	<p>A REYATAZ rifampicinnel történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
ANTIPSYCHOTICUMOK		
Kvetiapin	<p>Mivel a REYATAZ gátolja a CYP3A4-t, a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik.</p>	<p>A kvetiapin és a REYATAZ együttadása ellenjavallt, mivel a REYATAZ a kvetiapinnel összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti. A megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció kómához vezethet (lásd 4.3 pont).</p>
Lurazidon	<p>A REYATAZ a CYP3A4 gátlása révén várhatóan megemeli a lurazidon plazmaszintjét.</p>	<p>A lurazidon és a REYATAZ együttadása ellenjavallt, mivel ez a lurazidonnal összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti (lásd 4.3 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SAVCSÖKKENTŐK		
<i>H₂-receptor antagonisták</i>		
Tenofovir nélkül		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		Tenofovirt nem szedő betegeknél 300 mg REYATAZ és 100 mg ritonavir kombinációjának H ₂ -receptor antagonistákkal történő együttes adásakor az adag ne lépje túl a napi kétszeri 20 mg famotidinnak megfelelő adagot. Amennyiben egy H ₂ -receptor antagonistista magasabb dózisára van szükség (pl. napi kétszeri 40 mg famotidin vagy ezzel ekvivalens), akkor a REYATAZ/ritonavir adagjának 300/100 mg-ról 400/100 mg-ra történő emelése megfontolható.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt egészséges önkénteseknél, egy megemelt, napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)	
Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (245 mg tenofovir-dizoproxillal egyenértékű)		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		A tenofovir-dizoproxil-fumarátot szedő betegeknél , ha a REYATAZ-t/ritonavirt mind tenofovir-dizoproxil-fumaráttal, mind pedig egy H ₂ -receptor antagonistával adják egyidejűleg, a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A naponta kétszer 40 mg famotidinnal ekvivalens dózist nem szabad túllépni.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, egy megemelt, napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
*Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir, valamint 300 mg-os tenofovir-dizoproxil-fumarát kezeléshez, mint egyszeri dózishoz viszonyítva, étellel együtt. Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva, <i>tenofovir-dizoproxil-fumarát nélkül</i> , az atazanavir koncentrációinak további, kb. 20%-os csökkenése várható.		
A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a H ₂ -blokkolók hatására a gyomor pH-ja megemelkedik.		

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Napi egyszeri 40 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 2 órával az omeprazol után Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	A protonpumpa-gátlók együttes alkalmazása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A protonpumpa-gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot (lásd 4.4 pont).
Napi egyszeri 20 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 1 órával az omeprazol után Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva. Az AUC-, a C _{max} -, és a C _{min} -értékeiben bekövetkezett csökkenés nem mérséklődött, amikor a REYATAZ és a ritonavir emelt adagját (naponta egyszer 400/100 mg) az omeprazoltól időben 12 órával elkülönítve alkalmazták. Bár nem tanulmányozták, hasonló eredmények várhatóak más protonpumpa-gátlókkal. Az atazanavir hatásosságát negatívan befolyásolhatja az atazanavir-expozíciójában bekövetkezett csökkenés. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a protonpumpa-gátlók hatására megemelkedik a gyomor pH-ja.	
<i>Savkötők</i>		
Savkötők és puffert tartalmazó gyógyszerek	Az atazanavir csökkent plazmakoncentrációja a megemelkedett gyomor pH következménye lehet, ha savkötőket, beleértve a puffert tartalmazó gyógyszereket, adnak a REYATAZ mellett.	A REYATAZ-t a savkötők vagy a puffert tartalmazó gyógyszerek alkalmazása előtt 2 órával vagy utána 1 órával kell bevenni.
ALFA-1-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Megemelkedhet az alfuzozin koncentrációja, ami hypotóniához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim REYATAZ és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az alfuzozin és a REYATAZ együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIKOAGULÁNSOK		
<i>Direkt hatású orális antikoagulánsok</i>		
Apixabán Rivaroxabán	<p>Az apixabán és a rivaroxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és a P-gp REYATAZ/ritonavir által történő gátlása.</p> <p>A ritonavir erős CYP3A4- és P-gp-inhibitor.</p> <p>A REYATAZ CYP3A4-inhibitor. A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>Az apixabán vagy a rivaroxabán együttadása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt.</p>
Dabigatrán	<p>A dabigatrán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp gátlása.</p> <p>A ritonavir erős P-gp-inhibitor.</p> <p>A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>A dabigatrán együttadása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt.</p>
Edoxabán	<p>Az edoxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp REYATAZ/ritonavir által történő gátlása.</p> <p>A ritonavir erős P-gp-inhibitor.</p> <p>A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>Körültekintően kell eljárni, amikor a REYATAZ-t edoxabánnal alkalmazzák.</p> <p>Kérjük, a megfelelő dózis ajánlásokért olvassa el az edoxabán alkalmazási előírásának 4.2 és 4.5 pontját az edoxabán P-gp-inhibitorokkal történő együttes alkalmazására vonatkozóan.</p>
<i>K-vitamin antagonisták</i>		
Warfarin	<p>A REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás növeli vagy csökkenti a warfarin-koncentrációkat</p>	<p>A REYATAZ-kezelés ideje alatt a Nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) gondos monitorozása javasolt, különösen a terápia kezdetén.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIPILEPTIKUMOK		
Karbamazepin	<p>A REYATAZ a CYP3A4 gátlása révén megemelheti a karbamazepin plazmaszintjét.</p> <p>A karbamazepin indukáló hatása következtében a REYATAZ-expozíció csökkenése nem zárható ki.</p>	<p>A karbamazepin és a REYATAZ kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A karbamazepin szérumszintjét szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell. A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.</p>
Fenitoin, fenobarbitál	<p>A ritonavir a CYP2C9 és CYP2C19 indukciója következtében csökkentheti a fenitoin és/vagy fenobarbitál plazmaszintjét.</p> <p>A fenitoin/fenobarbitál indukáló hatása következtében a REYATAZ-expozíció csökkenése nem zárható ki.</p>	<p>A fenitoin és fenobarbitál valamint a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.</p> <p>A REYATAZ/ritonavir fenitoinnal vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazásakor a fenitoin vagy fenobarbitál dózismódosítása válhat szükségessé.</p> <p>A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.</p>
Lamotrigin	<p>A lamotrigin és a REYATAZ/ritonavir együttes alkalmazása az UGT1A4 indukciója következtében csökkentheti a lamotrigin plazmakoncentrációját.</p>	<p>A lamotrigin és a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.</p> <p>A lamotrigin koncentrációját szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell.</p>
DAGANATELLENES ÉS IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
<i>Daganatellenes szerek</i>		
Apalutamid	<p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim apalutamid által történő indukciója, valamint a CYP3A4 enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.</p>	<p>A REYATAZ-zal (ritonavirral vagy anélkül) történő együttes alkalmazása ellenjavallt az atazanavir és a ritonavir plazmakoncentrációjának lehetséges csökkenése miatt, ami a virológiai válasz megszűnését és a proteáz-gátlók csoportjával szembeni esetleges rezisztencia kialakulását vonhatja maga után (lásd 4.3 pont). Ezenkívül az apalutamid szérumszintje megemelkedhet az atazanavirral és/vagy ritonavirral való együttes alkalmazás esetén, ami súlyos nemkívánatos események, köztük görcsrohamok kialakulását eredményezheti.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Enkorafenib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az enkorafenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása kerülendő az enkorafenib plazmakoncentrációjának lehetséges növekedése miatt, amely súlyos nemkívánatos események kialakulásának, például a QT-intervallum meghosszabbodásának kockázatával járhat. Amennyiben az enkorafenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása feltétlenül szükséges, az enkorafenib dózisát módosítani kell az enkorafenib alkalmazási előírásában szereplő, az erős és a közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat szerint.
Ivozidenib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az ivozidenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása kerülendő az ivozidenib plazmakoncentrációjának lehetséges növekedése miatt, amely súlyos nemkívánatos események kialakulásának, például a QT-intervallum meghosszabbodásának kockázatával járhat. Amennyiben az ivozidenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása feltétlenül szükséges, az ivozidenib dózisát módosítani kell az ivozidenib alkalmazási előírásában szereplő, az erős és a közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat szerint.
Irinotekán	Az atazanavir gátolja az UGT-t és zavarhatja az irinotekán metabolizmusát, amely az irinotekán toxicitásának fokozódását eredményezheti.	Amennyiben a REYATAZ-t irinotekánnal együttesen alkalmazzák, a betegeknél gondosan ellenőrizni kell az irinotekán okozta nemkívánatos eseményeket.
<i>Immunoszuppresszív szerek</i>		
Ciklosporin, Takrolimusz Szirolimusz	Ezen immunoszuppresszív szerek koncentrációja a CYP3A4-enzim gátlása miatt megemelkedhet a REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás során.	A plazmaszintek stabilizálódásáig ezen gyógyszerek terápiás koncentrációjának gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, Szisztémás lidokain, Kinidin	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet a REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás során. Az amiodaron vagy a szisztémás lidokain és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim gátlása. A kinidin szűk terápiás ablakkal rendelkezik, és a REYATAZ potenciális CYP3A-enzim gátló hatása miatt ellenjavallt.	Fokozott óvatosság szükséges és a terápiás koncentráció ellenőrzése ajánlott, amennyiben lehetséges. Kinidinnel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Kalcium-csatorna blokkolók</i>		
Bepridil	A REYATAZ-t nem szabad olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk.	Bepridillel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Napi egyszeri 180 mg diltiazem (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	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%) Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Az atazanavir monoterápiás alkalmazásához képest megnövekedett a maximális PR intervallum. A diltiazem és a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazását még nem vizsgálták. A diltiazem és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.	A kezelés kezdetén a diltiazem adagjának 50%-os csökkentése javasolt, ezt követően szükség szerinti dózistitrálással, az EKG monitorozása mellett.
Verapamil	A REYATAZ a CYP3A4-enzim gátlása következtében megemelheti a verapamil szérumkoncentrációját.	Fokozott óvatosság szükséges, ha a verapamilt REYATAZ-zal együttesen alkalmazzák.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
KORTIKOSZTEROIDOK		
<p>Dexametazon és más kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód)</p>	<p>A dexametazonnal vagy más, CYP3A4-enzim induktor kortikoszteroiddal történő együttes alkalmazás következtében a REYATAZ terápiás hatása megszűnhet és az atazanavirral és/vagy ritonavirrel szemben rezisztencia alakulhat ki. Megfontolandó az alternatív kortikoszteroidok alkalmazása.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim dexametazon által történő indukciója és a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.</p>	<p>A CYP3A4-enzimen metabolizálódó kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód) való együttes alkalmazás, különösen hosszú távú alkalmazás esetén, növelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-szuppressziót. Mérlegelni kell a kezelés lehetséges előnyeit a szisztémás kortikoszteroidhatások kockázatával szemben.</p> <p>A bőrön alkalmazott, CYP3A4-enzim gátlásra érzékeny kortikoszteroidok együttes alkalmazása esetén, a kortikoszteroid szisztémás felszívódását fokozó feltétel vagy alkalmazási mód tekintetében olvassa el a kortikoszteroid alkalmazási előírását.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>50 µg intranazális flutikazon-propionát naponta négyyszer, hét napon át (napi kétszeri 100 mg ritonavir kapszula)</p> <p>és</p> <p>Inhalációs/nazális kortikoszteroidok</p>	<p>A flutikazon-propionát vérszintje jelentősen megemelkedett, míg az intrinsic kortizolszintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%).</p> <p>Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeknél, szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót is, és ez más, a P450 3A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid) esetében is előfordulhat. A magas szisztémás flutikazon-expozíciónak a ritonavir plazmaszintjére gyakorolt hatásai nem ismertek. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p> <p>A REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül) és más inhalációs/nazális kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása várhatóan ugyanilyen hatásokat vált ki.</p>	<p>A ritonavirrel kombinált REYATAZ és ezen, CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó potenciális előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4. pont).</p> <p>A lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett a glükokortikoid adagjának csökkentése, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés lehet szükséges, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelés megszüntetését az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet végrehajtani.</p> <p>Az inhalációs/nazális kortikoszteroidok és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása növelheti az inhalációs/nazális kortikoszteroidok plazmakoncentrációját. Óvatosan kell alkalmazni. Fontolja meg alternatív inhalációs/nazális kortikoszteroidok alkalmazását, különösen hosszú távú használat esetén.</p>
ERECTILIS DYSFUNCTIO		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
<p>Szildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>A sildenafil, tadalafil és vardenafil metabolizmusában a CYP3A4 játszik szerepet. REYATAZ-zal együtt adva a PDE5-inhibitor koncentrációja megemelkedhet és a PDE5-inhibitorral kapcsolatos nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, beleértve a vérnyomásesést, a látászavarokat és a priapizmust is. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra, amennyiben erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitor alkalmaznak REYATAZ alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont).</p> <p>A sildenafil és a REYATAZ együttes adására vonatkozó további információkat lásd a PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA-ra vonatkozó részben, ebben a táblázatban.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
GONADOTROPIN-RELEASING HORMON (GnRH) RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Elagolix	A kölcsönhatás mechanizmusa az elagolix-expozíció várható növekedése az atazanavir és/vagy a ritonavir által okozott CYP3A4-gátlás következtében.	A naponta kétszer 200 mg elagolix és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül) 1 hónapnál hosszabb ideig történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott olyan nemkívánatos események kialakulásának lehetséges kockázata miatt, mint a csontvesztés és a májtranszaminázszint-emelkedés. A naponta egyszer 150 mg elagolix és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazásának időtartama ne legyen hosszabb, mint 6 hónap.
KINÁZ-INHIBITOROK		
Fosztamatinib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A fosztamatinib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása növelheti a fosztamatinib aktív metabolitjának, az R406-nak a plazmakoncentrációját. A beteget monitorozni kell az R406 expozíció okozta toxikus hatások tekintetében, amelyek olyan dózissal összefüggő nemkívánatos események kialakulásához vezetnek, mint a hepatotoxicitás és a neutropenia. Szükség lehet a fosztamatinib dózisának csökkentésére.
GYÓGYNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)	REYATAZ közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményekkel történő együttadásakor az atazanavir plazmakoncentrációja várhatóan lényegesen csökken. Ez a hatás feltételezhetően a CYP3A4 indukcióján alapszik. Fennáll a terápiás hatás elvesztésének és a rezisztencia kialakulásának a veszélye (lásd 4.3 pont).	REYATAZ és közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol 25 µg + norgesztimát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	<p>Etinil-ösztadiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinil-ösztadiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinil-ösztadiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgesztimát AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgesztimát C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgesztimát C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Bár az etinil-ösztadiol koncentrációja az atazanavir monoterápiás alkalmazása miatt megemelkedett, mivel az atazanavir gátolja mind az UGT-t, mind a CYP3A4-t, az atazanavir/ritonavir végső hatása a ritonavir indukciós hatásának következtében az etinil-ösztadiol-szint csökkenése.</p> <p>A progesztin-expozíció növekedése az ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulin rezisztencia, dyslipidaemia, acne, peccsételő vérzés), ami valószínűleg hatással van a compliance-re.</p>	<p>Ha egy orális fogamzásgátlót és a ritonavirrel kombinált REYATAZ-t együttesen alkalmaznak, javasolt, hogy az orális fogamzásgátló legalább 30 µg etinil-ösztadiolt tartalmazzon, és a beteget figyelmeztessék ennek a fogamzásgátló adagolási rendnek a szigorú betartására. Egyéb, nem norgesztimátot tartalmazó progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és a ritonavirrel kombinált REYATAZ együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő. Fogamzásgátlásra egyéb, megbízható módszer javasolt.</p>
35 µg etinil-ösztadiol + noretindron (400 mg atazanavir, naponta egyszer)	<p>Etinil-ösztadiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinil-ösztadiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinil-ösztadiol 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>A progesztin-expozíció növekedése ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, acne és peccsételő vérzés), így esetleg befolyásolhatja a compliance-t.</p>	
LIPIDSZINT-MÓDOSÍTÓ GYÓGYSZEREK		
<i>HMG-CoA reduktáz gátlók</i>		
Szimvasztatin Lovasztatin	<p>A szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, REYATAZ-zal együtt alkalmazva koncentrációjuk megemelkedhet.</p>	<p>A REYATAZ és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása ellenjavallt a myopathia – beleértve a rhabdomyolysis is – megemelkedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Atorvasztatin	A myopathia kockázata – beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedhet atorvasztatinnal történő alkalmazás során is, amelynek metabolizmusában szintén a CYP3A4 játszik szerepet.	A REYATAZ atorvasztatinnal történő együttadása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazása elengedhetetlenül szükséges, az atorvasztatint a lehető legkisebb adagban kell alkalmazni, a mellékhatások szoros ellenőrzése mellett (lásd 4.4 pont).
Pravasztatin Fluvasztatin	Noha vizsgálatokat nem végeztek, fennáll a lehetősége annak, hogy proteáz-inhibitorokkal történő együttes adás esetén megnő a pravasztatin- vagy a fluvasztatin-expozíció. A pravasztatin nem a CYP3A4 által metabolizálódik. A fluvasztatin részben a CYP2C9 által metabolizálódik.	Körütekintés szükséges.
<i>Egyéb lipidszint-módosító gyógyszerek</i>		
Lomitapid	A lomitapid metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, REYATAZ-zal és ritonavirrel együtt alkalmazva koncentrációja megemelkedhet.	A lomitapid REYATAZ-zal és ritonavirrel történő együttadása ellenjavallt a jelentősen emelkedett transzamináz-szintek és a hepatotoxicitás lehetséges kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	A REYATAZ-zal történő együttes adás a szalmeterol koncentráció emelkedését és a szalmeterollal összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A REYATAZ és a szalmeterol együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ÓPIÁTOK		
Buprenorfin, naponta egyszer, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és az UGT1A1-enzimek gátlása. Az atazanavir koncentrációit (amikor ritonavirrel adják) nem befolyásolták jelentős mértékben.	REYATAZ mellé adott ritonavirral történő együttes alkalmazás a szedáció és a kognitív hatások miatt klinikai megfigyelést igényel. Szükséges lehet a buprenorfin adagjának csökkentése.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Metadon, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Tekintettel arra, hogy az alacsony dóziszú ritonavir alkalmazásával (naponta kétszer 100 mg) nem mutattak ki a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, így ezen adatok alapján nem várható kölcsönhatás, ha a metadont REYATAZ-zal együtt alkalmazzák.	Adagolás módosítás nem szükséges, ha a metadont REYATAZ-zal együtt alkalmazzák.
PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
Szildenafil	A REYATAZ-zal történő együttes adása a PDE5-inhibitor koncentráció emelkedését és a PDE5-inhibitorral összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A sildenafil esetében nem határozták meg azt a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére való biztonságos és hatásos dózist, amely a REYATAZ együttes adása esetén alkalmazható. A sildenafil ellenjavallt, ha a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazzák (lásd 4.3 pont).
SZEDATÍVUMOK		
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám Triazolám	A midazolámot és a triazolámot a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja. A REYATAZ-zal történő együttes alkalmazásuk nagymértékben megemelheti ezen benzodiazepinek koncentrációját. A REYATAZ és benzodiazepinek együttes alkalmazásával interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Más CYP3A4-inhibitorok esetén megfigyelt adatok alapján a midazolám jelentősen magasabb plazmakoncentrációja várható, ha a midazolámot orálisan alkalmazzák. Egyéb proteáz-inhibitorokkal történő parenterális midazolám együttes adagolásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje akár 3-4-szeresére emelkedhet.	A REYATAZ egyidejű alkalmazása triazolámmal vagy orálisan alkalmazott midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont), de óvatosan kell eljárni a REYATAZ és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor is. Amennyiben a REYATAZ-t parenterális midazolámmal együtt alkalmazzák, azt intenzív osztályon vagy hasonló kórházi részlegben kell végezni, amely légzésdepresszió és/vagy elhúzódó szedáció esetén szoros klinikai megfigyelést és megfelelő orvosi ellátást biztosít. A midazolám adagolás módosítása megfontolandó, különösen akkor, ha egynél több midazolám dózis beadása szükséges.

A ritonavirnak a javasolt, hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyása esetén (lásd 4.4 pont)

Ugyanazok az ajánlások alkalmazandók a gyógyszerkölcsönhatások esetén, kivéve azt:

- hogy az egyidejű alkalmazás nem javasolt tenofovirral, karbamazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, protonpumpa-inhibitorokkal és buprenorfinnal.
- hogy az egyidejű alkalmazás nem javasolt famotidinnel, de ha az szükséges, az atazanavirt ritonavir nélkül vagy 2 órával a famotidin után, vagy 12 órával előtte kell adni. A famotidin egyszeri adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot, és a famotidin teljes napi dózisa nem haladhatja meg a 40 mg-ot.

- hogy mérlegelni kell,
 - hogy az apixabán, dabigatrán vagy rivaroxabán együttadása ritonavir nélkül alkalmazott REYATAZ-zal hatással lehet az apixabán, dabigatrán vagy rivaroxabán koncentrációira.
 - hogy a vorikonazol és a ritonavir nélkül adott REYATAZ egyidejű alkalmazása befolyásolhatja az atazanavir koncentrációkat.
 - hogy a flutikazon és a ritonavir nélkül adott REYATAZ egyidejű alkalmazása az önmagában adott flutikazonhoz képest növelheti a flutikazon-koncentrációt.
 - hogy, ha egy szájon át szedhető fogamzásgátlót és a ritonavir nélkül adott REYATAZ-t egyidejűleg alkalmazzák, akkor javasolt, hogy az orális fogamzásgátló ne tartalmazzon 30 µg-nál több etinilösztadiolt.
 - hogy nem szükséges a lamotrigin dózisának módosítása.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt malformatív toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A ritonavirral kombinált REYATAZ alkalmazása kizárólag akkor fontolható meg a terhesség alatt, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat.

A REYATAZ/ritonavir AI424-182. sz. klinikai vizsgálatában (300/100 mg vagy 400/100 mg) kombinációként zidovudint/lamivudint adtak 41 terhes nőnek a második vagy harmadik trimeszterben. A 20, 300/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nő közül hat (30%), a 21, 400/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nő közül pedig 13 (62%) esetén fordult elő 3-4. fokú hyperbilirubinaemia. Az AI424-182. sz. klinikai vizsgálatban tejsavas acidózisos eseteket nem figyeltek meg.

A vizsgálatban 40 csecsemő adatait értékelték, akik profilaktikus antiretrovirális kezelést kaptak (ami nem tartalmazott REYATAZ-t) és a szüléskor és/vagy a szülést követő első 6 hónapban HIV-1 DNS-re negatívak voltak. A 300/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nők által világra hozott 20 csecsemő közül három (15%), a 400/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nők által világrahozott 20 csecsemő közül pedig négy (20%) esetében tapasztaltak 3-4. fokú bilirubinszintet. Patológias sárgaság nem igazolódott, és a vizsgálatban résztvevő 40 csecsemő közül hat részesült fototerápiában maximum 4 napon át. Az újszülötteknél nem számoltak be magicterus előfordulásáról.

Az adagolási ajánlások tekintetében lásd a 4.2 pontot, a farmakokinetikai adatokat pedig lásd az 5.2 pontban.

Nem ismert, hogy terhesség alatt az anyának adott, ritonavirral kombinált REYATAZ fokozza-e a fiziológias hyperbilirubinaemiát továbbá, hogy újszülötteknél és csecsemőknél magicterushoz vezet-e. A szülést közvetlenül megelőző periódusban a fokozott ellenőrzés megfontolandó.

Szoptatás

Az atazanavirt kimutatták a humán anyatejben. A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Egy patkányokon elvégzett nem klinikai termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban az atazanavir módosította az oestrus ciklust, de nem volt hatással a párzásra, illetve a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a REYATAZ-t tartalmazó készítményekkel kezelt betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A REYATAZ biztonságosságát más antiretrovirális szerekkel kombinált kezelése során kontrollos klinikai vizsgálatokban 1806 olyan felnőtt betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 400 mg REYATAZ-t (1151 beteg, átlagosan 52 hétig, maximum 152 héten át) vagy naponta egyszer 300 mg REYATAZ és 100 mg ritonavir kombinációját (655 beteg, 96 hétig, maximum 108 héten át) kapták.

A mellékhatások megegyeztek a napi egyszer 400 mg REYATAZ-zal kezelt betegek és a napi egyszer 300 mg REYATAZ-zal és 100 mg ritonavirrel kezelt betegek körében, ez alól kivétel volt a sárgaság és az emelkedett összbilirubin szint, amelyeket gyakrabban jelentettek a ritonavir és REYATAZ kombinált kezelése során.

Azoknál a betegeknél, akik naponta egyszer 400 mg, illetve 300 mg REYATAZ-t kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a leggyakrabban jelentett bármilyen súlyosságú mellékhatások – amelyek valószínűleg kapcsolatba hozhatók a REYATAZ és egy vagy több NRTI kezelésével – a hányinger (20%), a hasmenés (10%) és a sárgaság (13%) voltak. Azoknál a betegeknél, akik 300 mg REYATAZ-t kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a sárgaság előfordulásának gyakorisága 19% volt. A legtöbb esetben sárgaságot a kezelés indítása utáni néhány napon belül illetve az azt követő néhány hónapos időszakban jelentettek (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavirt/ritonavirt tartalmazó rezsim kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A REYATAZ mellékhatásainak értékelése a klinikai vizsgálatokból és a forgalmazás utáni tapasztalatokból származó biztonságossági adatokon alapszik. A gyakoriság a következő szabályok szerint került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, anorexia, étvágyfokozódás
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	nem gyakori: depresszió, dezorientáció, szorongás, insomnia, alvászavarok, különös álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: fejfájás; nem gyakori: perifériás neuropathia, ájulás, amnesia, szédülés, aluszékonyság, dysgeusia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>	gyakori: sclera icterus
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	nem gyakori: torsade de pointes ^a ritka: QTc-intervallum megnyúlása ^a , ödéma, palpitáció

<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: hypertonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	gyakori: hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia; nem gyakori: pancreatitis, gastritis, hasi distensio, stomatitis aphthosa, flatulencia, szájszárazság
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	gyakori: sárgaság; nem gyakori: hepatitis, cholelithiasis ^a , cholestasis ^a ; ritka: hepatosplenomegalia, cholecystitis ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:</i>	gyakori: kiütés; nem gyakori: erythema multiforme ^{a,b} , toxikus bőrküütések ^{a,b} , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütések (DRESS-szindróma) ^{a,b} , angioödéma ^a , urticaria, alopecia, pruritus; ritka: Stevens-Johnson szindróma ^{a,b} , vesiculobullusos kiütés, ekcéma, vazodilatáció
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	nem gyakori: izom atrophia, arthralgia, izomfájdalom; ritka: myopathia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: nephrolithiasis ^a , haematuria, proteinurea, pollakisuria, interstitialis nephritis, krónikus vesebetegség ^a ; ritka: vesetáji fájdalom
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: gynecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	gyakori: fáradtság; nem gyakori: mellkasi fájdalom, rossz közérzet, láz, asthenia; ritka: járászavarok

^a Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatal követő felügyelet alatt ismerték fel, ugyanakkor a gyakoriságok statisztikai számításból származnak, mely a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban és más, rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban REYATAZ-expozíciónak kitett betegek összesített számán alapul (n = 2321).

^b A további részleteket lásd a A kiválasztott mellékhatások leírása részben.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Bőrküütés és az azzal összefüggő szindrómák

A küütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek a REYATAZ-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

A REYATAZ alkalmazásával kapcsolatban Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, toxikus bőrküütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta küütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálati eredmények eltérései

Az egyik leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés azoknál a betegeknél, akik REYATAZ és egy vagy több NRTI kombinációs kezelésében részesültek, az emelkedett összbilirubinszint volt, túlnyomórészt emelkedett indirekt [nem konjugált] bilirubin formájában (87% 1, 2, 3, vagy 4-es fokú). 3-as vagy 4-es fokú összbilirubinszint emelkedést 37%-ban találtak (6% 4-es fokú). Előzetes antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, akik a medián 95 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg REYATAZ-t és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 53%-ánál figyeltek meg 3-4 fokú összbilirubinszint emelkedést. Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél, akik a medián 96 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg REYATAZ-t és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 48%-ánál figyeltek meg 3-4 fokú összbilirubinszint emelkedést (lásd 4.4 pont).

További jelentős (3-as vagy 4-es fokú) laboratóriumi eltérések, amelyekről a betegek $\geq 2\%$ -ánál számoltak be REYATAZ és egy vagy több NRTI kombinációját tartalmazó kezelés során: emelkedett kreatin kináz (7%), emelkedett alanin aminosztransferáz/szérumbilirubin-glutamin-piruvat transzamináz (ALT/SGPT) (5%), alacsony fehérvérsejtszám (5%), emelkedett aszpartat aminosztransferáz/szérumbilirubin-glutamin-oxaloacetát transzamináz (AST/SGOT) (3%), és emelkedett lipáz (3%).

A REYATAZ-zal kezelt betegek 2%-ánál fordult elő egyszerre 3-4 fokú ALT/AST és 3-4 fokú összbilirubin-szint emelkedés.

Gyermekek és serdülők

Az AI424-020 klinikai vizsgálatban azoknál a 3 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, akik vagy belsőleges por vagy kapszula gyógyszerformát kaptak, a REYATAZ-zal végzett kezelés átlagos időtartama 115 hét volt. Ebben a vizsgálatban a biztonságossági profil általában hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltnál. Tünetmentes elsőfokú (23%) és másodfokú (1%) atrioventricularis blokkot jelentettek a gyermekgyógyászati betegek esetén. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés a REYATAZ-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél az összbilirubinszint emelkedése volt (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3-4 fokú), ami a betegek 45%-ánál fordult elő.

Az AI424-397 és az AI424-451 klinikai vizsgálatokban a 3 hónaposnál idősebb és 11 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél a REYATAZ belsőleges porral végzett kezelés átlagos időtartama 80 hét volt. Halálesetről nem számoltak be. Ezekben a vizsgálatokban a biztonságossági profil általában hasonló volt a korábbi gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokban tapasztaltakkal. A REYATAZ belsőleges port kapó gyermekgyógyászati betegeknél leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérések az összbilirubinszint emelkedése (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3.-4. fokú; 16%) és az emelkedett amilázszint (3.-4. fokú, 33%) volt, rendszerint nem pancreas eredettel. Ezekben a vizsgálatokban emelkedett alanin-aminotranszferáz szintről gyakrabban számoltak be gyermekgyógyászati betegeknél, mint felnőtteknél.

Egyéb speciális betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben is szenvedő betegek

A napi egyszer 400 mg atazanavirrel kezelt 1151 beteg közül 177 beteg, a napi egyszer 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációjával kezelt 655 beteg közül 97 beteg szenvedett krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben. A hepatitisz fertőzött betegek között alapállapotban többen fordult elő máj transzamináz-szint emelkedés, mint azoknál a betegeknél, akiknek nem volt krónikus vírusos hepatitis fertőzése. A bilirubin-szint emelkedés gyakoriságában nem figyeltek meg különbséget a két csoport között. A hepatitis vagy a transzamináz emelkedésből adódó kezelések gyakorisága a fertőzött betegekben hasonló volt a REYATAZ-zal illetve az egyéb módon kezelt csoportban (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A REYATAZ akut túladagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. Egészséges önkénteseknél egyszeri 1200 mg-os dóziséig nem okozott kellemetlen tüneteket. Nagy adagok alkalmazása során, amelyek a gyógyszer expozíció növekedését eredményezik, sárgaság, mely az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia következménye (a májfunkciós tesztek változása nélkül) vagy a PR intervallum megnyúlása figyelhető meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A REYATAZ túladagolás kezelésének tartalmaznia kell az általános életműködések támogatását, beleértve a vitális jelek és az elektrokardiogram (EKG) monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Amennyiben szükséges, a fel nem szívódott atazanavir eltávolítása hánytatással vagy gyomormosással elérhető. Orvosi szén is használható a fel nem szívódott gyógyszer eltávolítására. A REYATAZ túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. Mivel az atazanavir nagyrészt a májban metabolizálódik és jelentős részben fehérjéhez kötött, a gyógyszer jelentős mértékű eltávolításában a dialízis nem valószínű, hogy hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE08

Hatásmechanizmus

Az atazanavir egy HIV-1 proteáz-inhibitor (PI) azapeptid. A vegyület szelektíven gátolja a vírus Gag-Pol proteinek vírus specifikus feldolgozását a HIV-1-gyel fertőzött sejtekben, így megakadályozza az érett virionok kialakulását és a további sejtek megfertőződését.

In vitro vírusellenes aktivitás: az atazanavir HIV-1 (beleértve az összes vizsgált szubtypust (clade-t) és HIV-2 ellenes hatást mutat sejt kultúrában.

Rezisztencia

Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, egyéb antiretrovirális terápia nélkül, atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció – néha az A71V változással kombinációban – az atazanavirra legjellemzőbb rezisztencia szubsztitúció. Az atazanavir rezisztencia-szintek a 3,5-szeres és 29-szeres tartomány között voltak más proteáz-gátlók iránti fenotípusos keresztrezisztenciára utaló jel nélkül. Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, támogatott atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció nem fejlődött ki egyetlen betegnél sem kiindulási PI szubsztitúciók nélkül. N88S szubsztitúciót ritkán figyeltek meg az atazanavir kezelésre virológiai választ nem mutató betegeknél (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül). Amennyiben az N88S más proteáz szubsztitúciókkal együtt fordul elő, csökkenhet az atazanavir iránti érzékenység, klinikai vizsgálatokban az N88S önmagában nem mindig vezetett az atazanavir iránti fenotípusos rezisztencia kialakulásához és nem befolyásolta számottevően a klinikai hatékonyságot.

3. táblázat: Előzetes kezelésben nem részesült betegeknel jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (96 hetes 138 számú vizsgálat)

Gyakoriság	de novo PI szubsztitúció (n = 26) ^a
>20%	egyik sem
10–20%	egyik sem

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

A REYATAZ/ritonavir és a lopinavir/ritonavir kezelésben részesült, virológiai választ nem mutató betegeknel öt (5/26), illetve hét (7/26) betegnel fejlődött ki az M184I/V szubsztitúció.

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben részesült betegeknel, a 009, 043 és 045 számú vizsgálatokból, 100 olyan betegből származó izolátumban, akiknél az atazanavir vagy atazanavir + ritonavir, illetve atazanavir + szakvinavir terápiát virológiailag sikertelennek értékelték, atazanavir rezisztencia kialakulását állapították meg. 60 olyan betegből származó izolátumban, akiket atazanavirrel, illetve atazanavir + ritonavir kombinációjával kezeltek 18 (30%) izolátumban találták meg az I50L fenotípust, amelyet korábban az antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknel írtak le.

4. táblázat: Előzetes kezelésben részesült betegeknel jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (48 hetes 045 számú vizsgálat)

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

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

^b Tíz betegnel fordult elő atazanavir + ritonavir iránti kiindulási fenotípusos rezisztencia (fold change [FC]>5,2). Az FC érzékenységet sejt kultúrában PhenoSense™ módszerrel határozták meg a vad típusú referenciához viszonyítva (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Egyik de novo szubsztitúció (lásd 4. táblázat) sem specifikus az atazanavirre és a 045 számú vizsgálat, előzetes kezelésben részesült populációjában az atazanavir + ritonavir iránti rezisztencia újbóli felbukkanását tükrözheti.

Az antiretrovirális terápián már átesett betegek között megfigyelt rezisztencia főleg a proteáz-gátlók rezisztenciájának kialakulásában résztvevő, az előzőekben leírt jelentősebb és csekélyebb rezisztencia szubsztitúciókból tevődik össze.

Klinikai eredmények

Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek

A 138. számú, nemzetközi, randomizált, nyílt, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálatban korábban kezelésben nem részesült beteget vontak be REYATAZ (300 mg naponta egyszer) + ritonavir (100 mg naponta egyszer), illetve lopinavir (400 mg naponta kétszer) + ritonavir (100 mg naponta kétszer) kombinációs kezelésre, mindegyiket fix dózisú tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin (300/200 mg-os tabletták naponta egyszer) kezeléssel kiegészítve. A REYATAZ/ritonavir kar hasonló (nem rosszabb) antivirális aktivitást mutatott a lopinavir/ritonavir karhoz viszonyítva, a HIV-RNS < 50 kópia/ml értékekkel rendelkező betegek arányait összehasonlítva a 48. héten (5. táblázat).

A 96 hetes kezelés eredményeinek analízise alapján bizonyított az antivirális hatás tartóssága (5. táblázat).

5. táblázat: Hatékonysági eredmények a 138. számú vizsgálatban ^a

Paraméter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg naponta egyszer) n = 440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg naponta kétszer) n = 443	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS < 50 kópia/ml, %				
Összes beteg ^d	78	74	76	68
Becsült különbség [95% CI] ^d	48. hét: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. hét: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
„Per protocol” analízis ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Becsült különbség ^e [95% CI]	48. hét: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. hét: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNS < 50 kópia/ml, % kiindulási jellemzők alapján^d				
HIV RNS < 100 000 kópia/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kópia/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 sejtszám < 50 sejt/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50-100 sejt/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100-200 sejt/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 sejt/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml				
Összes beteg	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³				
Összes beteg	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm³ kiindulási jellemzők alapján				
HIV RNS < 100 000 kópia/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kópia/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 214 sejt/mm³ volt (2–810 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS szint 4,94 log₁₀ kópia/ml (2,6–5,88 log₁₀ kópia/ml tartományban).

^b REYATAZ/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^c Lopinavir/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^d Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették.

^e Per protocol analízis: a vizsgálatot be nem fejezőket és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálati protokolltól való eltérés nagyfokú volt kizárták.

^f Értékelhető betegek száma.

A ritonavirnak a hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyására vonatkozó adatok (lásd még 4.4 pont)

136-os vizsgálat (INDUMA)

Egy 300 mg REYATAZ-zal + naponta egyszer 100 mg ritonavirral és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 26 - 30 hetes indukciós fázis után végzett nyílt elrendezésű, randomizált, összehasonlító vizsgálatban a napi egyszeri 400 mg, hatásfokozó nélküli REYATAZ-nak és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak egy 48 hetes fenntartó fázisban (n = 87) hasonló vírusellenes hatásossága volt, mint a REYATAZ + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak (n = 85) HIV-fertőzött betegeknél, és teljes egészében szuppresszálták a HIV replikációját, amit azoknak a betegeknél az arányával értékelték, akiknél a HIV-RNS < 50 kópia/ml volt: a hatásfokozó nélküli REYATAZ-t és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor kapó betegek 78%-a, szemben a REYATAZ + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor kapók 75%-ával.

A hatásfokozó nélküli REYATAZ csoportban 11 betegnél (13%), és a REYATAZ + ritonavir csoportban 6 betegnél (7%) volt virológiai rebound. A hatásfokozó nélküli REYATAZ csoportban 4 betegnél és a REYATAZ + ritonavir csoportban 2 betegnél volt a HIV-RNS > 500 kópia/ml a fenntartó fázis alatt. Egyik csoport betegénél sem mutatkozott proteáz-inhibitor-rezisztencia kialakulása. A lamivudin- és emtricitabin-rezisztenciáért felelős, a reverz transzkriptázban lévő M184V szubsztitúciót mutattak ki a hatásfokozó nélküli REYATAZ-csoport 2 betegénél, és a REYATAZ + ritonavir-csoport 1 betegénél.

Kevesebb volt a kezelés abbahagyása a hatásfokozó nélküli REYATAZ-csoportban (1 beteg, szemben a REYATAZ + ritonavir-csoport 4 betegével). Kevesebb hyperbilirubinaemia és icterus volt a hatásfokozó nélküli REYATAZ-csoportban, mint a REYATAZ + ritonavir-csoportban (sorrendben 18 és 28 beteg).

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

A 045. számú vizsgálat egy randomizált, multicentrikus vizsgálat, amely a következő kezeléseket hasonlította össze: REYATAZ/ritonavir (300/100 mg naponta egyszer), REYATAZ/szakvinavir (400/1200 mg naponta egyszer), és lopinavir + ritonavir (400/100 mg fix dózisú kombinációja naponta kétszer), mindegyiket tenofovir-dizoproxil-fumarát (lásd 4.5 és 4.8 pont) és egy NRTI kombinációval alkalmazva olyan betegeknek, akiknél 2 vagy több előzetes, legalább egy PI-t, NRTI-t és NNRTI-t tartalmazó kezelés virológiailag sikertelen volt. A randomizált betegeknek az előzetes antiretrovirális kezelés átlagos időtartama 138 hét volt a PI, 281 hét az NRTI és 85 hét az NNRTI kezelés esetében. Alapállapotban a betegek 34%-a PI-t és 60%-a NNRTI-t kapott. A REYATAZ + ritonavir kezelt karban 120 beteg közül 15 (13%), a lopinavir + ritonavir kezelt karban 123 beteg közül 17 (14%) betegnél állt fenn 4 vagy több L10, M46, I54, V82, I84 és L90 PI szubsztitúció. A vizsgálatban résztvevő betegek 32%-ánál fordult elő kettőnél kevesebb NRTI szubsztitúcióval rendelkező vírus törzs.

A vizsgálat elsődlegesen a HIV RNS szint változását vizsgálta az idő függvényében a kiindulási értékhez viszonyítva 48 hét alatt (6. táblázat).

6. táblázat: Hatékonysági eredmények a 48.^a és a 96. héten (045. számú vizsgálat)

Paraméter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg naponta egyszer) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg naponta kétszer) n = 123		Idő átlagolt különbség ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml						
Összes beteg	-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 RNS < 50 kópia/ml, %^f (reagáló/értékelhető)						
Összes beteg	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNS < 50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^{f, g} % (reagáló/értékelhető)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³						
Összes beteg	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 337 sejt/mm³ volt (14-1543 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,4 log₁₀ kópia/ml (2,6–5,88 log₁₀ kópia/ml).

^b ATV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^c LPV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^d Konfidencia intervallum.

^e Értékelhető betegek száma.

^f Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették. A LPV/RTV-kezelésre reagálók közül azokat a betegeket, akik a kezelést a 96. hét előtt befejezték, kizárták a 96-hetes analízisből. A betegek aránya a következő volt: HIV RNS < 400 kópia/ml az ATV/RTV-ra 53% és 43%, a LPV/RTV-ra pedig 54% és 46% a 48., illetve a 96. héten.

^g A kiválasztott szubsztitúciók az alábbi pozíciókban bekövetkező bármely változást magukban foglalták L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 és L90 (0-2, 3, 4 vagy több) kiinduláskor.

NA = Nem értelmezhető.

A 48 hetes kezelés alatt a HIV RNS-szinteknek a kiindulási értékektől való átlagos eltérései hasonlóak voltak a REYATAZ + ritonavir és a lopinavir + ritonavir karon (nem rosszabb). Ezzel megegyező eredményeket kaptak az utolsó megfigyelés alatt végrehajtott elemzési módszerrel (idő átlagolt különbség 0,11, 97,5% konfidencia intervallum [-0,15, 0,36]). A kezelés szerinti analízis alapján, a hiányzó értékeket nem számítva a < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) HIV RNS-sel rendelkező betegek aránya a REYATAZ + ritonavir karban 55% (40%), lopinavir + ritonavir karban 56% (46%) volt.

A 96 hetes kezelés alatt az átlagos HIV RNS megváltozása az alaphelyzettől a REYATAZ + ritonavir és a lopinavir + ritonavir kombinációban a vizsgált esetekben megfelelt a non-inferiority kritériumnak. Ezzel megegyező eredményt kaptak az utolsó mért értékkel történő pótlás módszere analízisével. A kezelt adatokat értékelve, a hiányzó adatokat kizárva, a betegek aránya a következő volt: < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) a REYATAZ + ritonavirra 84% (72%) a lopinavir + ritonavirra pedig 82% (72%). Fontos megjegyezni, hogy a 96 hetes analízis idején a betegek 48%-a maradt bent a vizsgálatban.

A REYATAZ + szakvinavir kezelés rosszabbnak bizonyult a lopinavir + ritonavir kezeléshez viszonyítva.

Gyermekek és serdülők

A REYATAZ farmakokinetikai, biztonságossági, tolerálhatósági és hatásossági értékelése egy nyílt, multicentrikus AI424-020 elnevezésű, 3 hónapostól 21 éves korú betegeken végzett vizsgálat adatain alapszik. Összességében a vizsgálatok során 182 gyermekgyógyászati beteget vizsgáltak (közülük 81 retrovírus-ellenes kezelésben korábban még nem részesült és 101 retrovírus-ellenes terápiában már részesült), akik REYATAZ-t kaptak naponta egyszer (kapszula vagy por formájában) ritonavirral vagy anélkül, két NRTI-vel kombinálva.

A vizsgálatból származó klinikai adatok nem elegendők ahhoz, hogy az atanavavir (ritonavirral vagy anélkül történő) alkalmazását 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél alátámasszák.

A 7. táblázatban azok a hatásossági adatok szerepelnek, amelyeket annál a 6 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb, 41 gyermekgyógyászati betegnél figyeltek meg, akik a REYATAZ kapszulát ritonavirral együtt kapták. A kezelésben korábban nem részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 344 sejt/mm³ (2–800 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,67 log₁₀ kópia/ml (3,70–5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt. A korábban kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 522 sejt/mm³ (100–1157 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,09 log₁₀ kópia/ml (3,28–5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt.

7. táblázat: Hatásossági eredmények (6-< 18 éves korú gyermekgyógyászati betegek esetén) a 48. héten (az AI424-020 vizsgálatban)

Paraméter	Korábban még nem kezelt REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 16	Korábban kezelést már kapott betegek, REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 25
HIV RNS < 50 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	81 (13/16)	24 (6/25)

Paraméter	Korábban még nem kezelt REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 16	Korábban kezelést már kapott betegek, REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 25
HIV RNS < 400 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	88 (14/16)	32 (8/25)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³		
Összes beteg	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNS < 50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^c % (reagáló/értékelhető^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket sikertelen kezelésnek vették.

^b Értékelhető betegek száma.

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

^d Beleértve a kiindulási rezisztencia adatokkal rendelkező betegeket.

NA = Nem értelmezhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az atazanavir farmakokinetikáját egészséges felnőtt önkénteseken és HIV fertőzött betegeken vizsgálták; jelentős különbség volt megfigyelhető a két csoport között. Az atazanavir farmakokinetikája nem lineáris.

Felszívódás: HIV fertőzött betegeken (n = 33, kombinált vizsgálatok során) ismételt dózisu 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg REYATAZ adagolását követően (naponta egyszer, étkezés mellett), az atazanavir mértani átlag (CV%) C_{max} értéke 4466 ng/ml (42%) volt kb. 2,5 órával a C_{max} elérése előtt. A mértani átlag az atazanavir C_{min} és AUC értékére vonatkozóan 654 ng/ml (76%), illetve 44185 ng•h/ml (51%) volt.

A HIV-fertőzött betegeknél (n = 13) a napi egyszeri 400 mg REYATAZ étkezés közbeni, többszöri adagolása (ritonavir nélkül) 2298 (71) ng/ml-es atazanavir C_{max} geometriai átlagot (CV%) idézett elő, és a C_{max} -ig eltelt idő megközelítőleg 2,0 óra volt. Az atazanavir C_{min} és AUC geometriai átlaga (CV%) sorrendben 120 (109) ng/ml és 14874 (91) ng•h/ml volt.

Ételek hatása: a REYATAZ és ritonavir kombináció táplálékkal való együttes alkalmazása az atazanavir biohasznosulását optimalizálja. Egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg REYATAZ alkalmazása, könnyű étkezés mellett az AUC 33%-os és a C_{max} , valamint a 24-órás atazanavir-koncentráció 40%-os emelkedését eredményezte az éhgyomri állapothoz viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezéssel való együttes alkalmazás nem befolyásolta az atazanavir AUC értékét az éhgyomri állapothoz képest, és a C_{max} értékének eltérése 11%-on belül volt az éhgyomri értékekhez viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezést követően a 24-órás atazanavir-koncentráció kb. 33%-kal emelkedett a késleltetett felszívódás következtében; a medián T_{max} 2 órától 5 órára nőtt. A ritonavirrel kombinált REYATAZ akár könnyű étkezés mellett, vagy magas zsírtartalmú étkezés során történő adagolásakor az AUC és a C_{max} érték variabilitási koefficiense kb. 25%-kal csökkent az éhgyomri állapothoz képest. A biológiai hasznosíthatóság fokozása és a variabilitás csökkentése érdekében a REYATAZ-t étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás: az atazanavir 100 és 10 000 ng/ml közötti koncentráció tartományban kb. 86%-ban kötődik a humán szérum proteinekhez. Az atazanavir mind az alfa-1-acid glycoprotein-hez (AAG), mind az albuminhoz hasonló mértékben kötődik (89% és 86%, 1000 ng/ml koncentrációnál). Egy HIV fertőzött betegeken végzett ismételt dózisu vizsgálatban, amelyben a kezelést napi egyszeri 400 mg

atazanavirrel végezték, könnyű étkezés mellett, 12 héten keresztül, az atazanavir kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban és az ondóban is.

Biotranszformáció: emberben és *in vitro* humán máj mikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az atazanavir metabolizmusát elsődlegesen a CYP3A4-izoenzim végzi oxidált metabolitokká. A metabolitok ezután az epébe választódnak ki szabad vagy glucuronidált metabolitok formájában. További kevésbé jelentős metabolizmus az N-dealkilálás és a hidrolízis. Az atazanavir két kevésbé jelentős metabolitját a vérből kimutatták. Egyik metabolit sem mutatott *in vitro* vírusellenes aktivitást.

Elimináció: egyszeri adag 400 mg ¹⁴C-atazanavir bevétele után az összradioaktivitás 79%-a a székletben és 13%-a a vizeletben volt kimutatható. A gyógyszer széklettel és vizelettel változatlan formában ürülő mennyisége kb. 20% és 7% volt. A vizelettel változatlan formában történő kiválasztás átlagértéke 7% volt napi egyszeri, 800 mg gyógyszer 2 hetes adagolását követően. HIV fertőzött felnőtt betegeknek (n = 33, kombinált vizsgálatok során) az atazanavir átlagos féléletideje egy adagolási intervallumon belül 12 óra volt az egyensúlyi állapotban, könnyű étkezés mellett, napi egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg-os adag bevitelét követően.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás: egészséges egyéneknél a gyógyszer adag kb. 7%-a ürült változatlan formában a vesén keresztül. A REYATAZ és ritonavir kombinációjáról nincsenek farmakokinetikai adatok veseelégtelenségben szenvedő betegeknek. Ismételt dóziszú, napi egyszeri 400 mg REYATAZ (ritonavir nélküli) alkalmazását vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő, felnőtt betegeknek (n = 20), beleértve azokat is, akik hemodialízisben részesültek. Habár ennek a vizsgálatnak voltak korlátai (pl. a nem kötött-gyógyszerkoncentrációkat nem vizsgálták), az eredmények azt sugallják, hogy az atazanavir farmakokinetikai paraméterei a normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a hemodialízisben részesülő betegeknek 30-50%-kal csökkentek. A csökkenés mechanizmusa nem ismert (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás: az atazanavir metabolizmusa és kiválasztása elsődlegesen a májban történik. A REYATAZ-t (ritonavir nélkül) közepesen súlyos - súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknek vizsgálták egyszeri 400 mg-os adag után (14, Child-Pugh B stádiumú beteg és 2, Child-Pugh C stádiumú beteg). Az átlagos AUC_(0-∞) 42%-kal nagyobb volt a beszűkült májműködésű betegeknek, mint az egészséges alanyoknál. Beszűkült májműködésű betegeknek az atazanavir átlagos felezési ideje 12,1 óra volt, szemben az egészséges önkénteseknél észlelt 6,4 órával. A májkárosodás hatását az atazanavir farmakokinetikájára vonatkozóan még nem vizsgálták egy 300 mg-os atazanavir dózis ritonavirrel kombinált alkalmazását követően. Az atazanavir koncentrációja ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazva várhatóan emelkedik olyan betegeknek, akiknek májkárosodása mérsékelt vagy súlyos (lásd 4.2, 4.3, és 4.4 pont).

Életkor/Nem: az atazanavir farmakokinetikáját 59 egészséges férfin és nőn vizsgálták (29 fiatalabb, 30 idősebb). Nem volt jelentős farmakokinetikai különbség az életkor vagy a nem alapján.

Rassz: fázis II klinikai vizsgálatokból származó minták farmakokinetikai elemzése nem mutatta ki, hogy a rassz befolyásolta volna az atazanavir farmakokinetikáját.

Terhesség:

A REYATAZ kapszulát és ritonavirt szedő HIV-fertőzött terhes nőktől származó farmakokinetikai adatokat a 8. táblázatban kerülnek bemutatásra.

8. táblázat: A ritonavirrel együtt alkalmazott atazanavir egyensúlyi farmakokinetikája HIV-fertőzött terhes nőknél, étkezés után

Farmakokinetikai paraméter	300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir		
	2. trimeszter (n = 9)	3. trimeszter (n = 20)	Szülés után ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Mértani (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Mértani (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Mértani (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Az atazanavir csúskoncentrációja és AUC-értéke az eredmények alapján kb. 26–40%-kal magasabb a szülés utáni időszakban (4–12 hét), mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknél utólagosan megfigyelt értékek. Az atazanavir völgykoncentrációja kb. 2-szer magasabb volt a szülés utáni időszakban, mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknél utólagosan megfigyelt értékek.

^b A C_{min} a 24 órával az adag bevétele után mért koncentráció.

Gyermekek és serdülők

A testtömegre történő normalizálás esetén megfigyelhető egy a nagyobb clearance irányába mutató tendencia a fiatalabb gyermekeknél. Ennek eredményeképpen nagyobb csúcs/völgy arányokat figyeltek meg, ugyanakkor a geometriai átlag atazanavir-expozíciók (C_{min}, C_{max} és AUC) a gyermekgyógyászati betegeknél várhatóan hasonlóak a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban az atazanavirrel összefüggésbe hozható elváltozások általában a májra korlátozódtak és rendszerint enyhe vagy közepes fokú szérumbilirubin-szint és májenzim emelkedést, hepatocellularis vakuolizációt és hypertrophiát és kizárólag nőstény egerekben májsejt nekrozist találtak. Egerekben (hímek), patkányokban és kutyákban az atazanavir szisztémás hatásai olyan dózisoknál, amelyek májváltozásokat idéztek elő, hasonlóak voltak az emberben, napi egyszeri 400 mg dózis beadását követően megfigyelthez. A nőstény egerekben létrejövő májsejt nekrozis olyan adag mellett alakult ki, amely 12-szeresen meghaladja a normál humán 400 mg-os adagot. A szérumbilirubin- és glükóz szint kissé vagy enyhén emelkedett patkányokban, de egerekben és kutyákban nem.

In vitro vizsgálatokban a klónozott humán cardialis kálium-csatorna, a hERG a humán C_{max} értéknél mért szabad gyógyszer koncentráció harmincszorosának megfelelő atazanavir koncentrációnál (30 µM) 15%-kal gátlódott. Az atazanavir hasonló koncentrációja 13%-kal növelte meg az akciós potenciál időtartamát (APD₉₀) Purkinje rostokon nyulakban végzett vizsgálatban. EKG eltéréseket (sinus bradycardia, PR intervallum megnyúlása, QT intervallum megnyúlása, QRS komplexum kiszélesedése) csak egy kutyákon végzett, kezdeti, 2 hetes per os toxicitási vizsgálat során figyeltek meg. További 9 hónapos per os toxicitási vizsgálatokban nem tapasztaltak gyógyszerrel kapcsolatos EKG eltéréseket. Ezen preklinikai adatok klinikai jelentősége nem ismert. A lehetséges, embereknél jelentkező kardiális hatásokat nem lehet kizárni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A PR intervallum megnyúlásának lehetőségét figyelembe kell venni túladagolás esetén (lásd 4.9 pont).

Patkányokon végzett termékenységi és korai magzati fejlődési vizsgálatok során az atazanavir megváltoztatta a nemi ciklust, de nem befolyásolta a párosodást és a termékenységet. Teratogén hatás sem patkányokban, sem nyulakban nem volt megfigyelhető olyan adag alkalmazásakor, amely az anyára már toxikus volt. Vemhes nyulak halott vagy haldokló magzatain a gyomor és a belek nagyfokú károsodását figyelték meg olyan adagok esetén, amelyek 2–4-szeresen haladták meg a magzati fejlődési vizsgálatban alkalmazott maximális adagot. Patkányokban a pre- és postnatalis fejlődés vizsgálata során az atazanavir átmeneti súlycsökkenést okozott az utódoknál, ha az anya toxikus adagot kapott. Az atazanavir szisztémás expozíciója olyan dózisoknál, amely az anyánál toxicitást eredményezett körülbelül megegyezett vagy kissé magasabb volt az embernél napi egyszeri 400 mg-os dózis alkalmazásakor megfigyelthez.

Az atazanavir az Ames tesztben negatív volt, de *in vitro* kromoszóma rendellenességet okozott metabolikus aktiváció jelentében, illetve annak hiányában is. *In vivo* vizsgálatokban patkányokban az atazanavir nem okozott mikronucleusokat a csontvelőben, DNS károsodást a duodenumban, illetve soron kívüli DNS repair-t a májban figyeltek meg olyan plazma és szöveti koncentrációnál, amely meghaladta az *in vitro* clastogen adagot.

Egerekben és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok során a jóindulatú májadenómák gyakoribb előfordulásának növekedését figyelték meg kizárólag nőstény egerekben. A jóindulatú májadenóma gyakoribb előfordulása nőstény egerekben valószínűleg másodlagos volt a citotoxikus májkárosodás mellett, amely májsejt nekrozis formájában manifesztálódott és úgy tartják, hogy a humán terápiában alkalmazott dózisoknál nincs jelentősége. Hím egerekben és patkányokban nem volt karcinogen.

Az atazanavir egy *in vitro* irritáció vizsgálat során a marhák corneájának homályosságát fokozta, amely jelzi, hogy szemmel történő közvetlen kontaktus esetén irritáló hatású lehet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

REYATAZ 100 mg kemény kapszula

Kapszula tartalma: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát

Kapszula tok: zselatin, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171)

Kék festék tartalma: sellak, propilénglikol, ammónium-hidroxid és indigókármin (E132)

Fehér festék tartalma: sellak, titán-dioxid (E171), ammónium-hidroxid, propilénglikol és szimetikon

REYATAZ 150 mg kemény kapszula

Kapszula tartalma: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát

Kapszula tok: zselatin, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171)

Kék festék tartalma: sellak, propilénglikol, ammónium-hidroxid és indigókármin (E132)

Fehér festék tartalma: sellak, titán-dioxid (E171), ammónium-hidroxid, propilénglikol és szimetikon

REYATAZ 200 mg kemény kapszula

Kapszula tartalma: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát

Kapszula tok: zselatin, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171)

Fehér festék tartalma: sellak, titán-dioxid (E171), ammónium-hidroxid, propilénglikol és szimetikon

REYATAZ 300 mg kemény kapszula

Kapszula tartalma: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát

Kapszula tok: zselatin, vörös vas-oxid, fekete vas-oxid, sárga vas-oxid, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171)

Fehér festék tartalma: sellak, titán-dioxid (E171), ammónium-hidroxid, propilén-glikol és szimetikon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

REYATAZ 100 mg kemény kapszula

Egy nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály, prolipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban. 60 kemény kapszula tartályban.

60 × 1 db kapszula dobozban. 6 × 1 kapszula 10 Alu/Alu adagonként perforált buborékcsomagolásban.

REYATAZ 150 mg kemény kapszula

Egy nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály, prolipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban. 60 kemény kapszula tartályban.

60 × 1 db kapszula dobozban. 6 × 1 kapszula 10 Alu/Alu adagonként perforált buborékcsomagolásban.

REYATAZ 200 mg kemény kapszula

Egy nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály vagy három nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály, prolipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban. 60 kemény kapszula tartályban.

60 × 1 db kapszula dobozban. 6 × 1 kapszula 10 Alu/Alu adagonként perforált buborékcsomagolásban.

REYATAZ 300 mg kemény kapszula

Egy nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály vagy három nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály, prolipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban. 30 kemény kapszula tartályban.

30 × 1 db kapszula dobozban. 6 × 1 kapszula 5 Alu/Alu adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. február 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 50 mg belsőleges por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg atazanavir (szulfát formájában) 1,5 g belsőleges port tartalmazó tasakonként.

Ismert hatású segédanyag: 63 mg aszpartám és 1305,15 mg szacharóz tasakonként (1,5 g belsőleges por).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges por
Törtfehér vagy halványsárga por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A REYATAZ belsőleges por alacsony dózisu ritonavirrel együtt adva legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2 pont).

A rendelkezésre álló, felnőtt betegektől származó virológiai és klinikai adatok alapján a több proteáz-gátlóra is rezisztens törzsekkel (≥ 4 PI mutáció) fertőzött betegeknél nem várható kedvező hatás. Előzetes kezelésben részesült felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a REYATAZ terápia kiválasztása az egyedi vírus rezisztencia vizsgálat, valamint a beteg kezelési anamnézise alapján történjék (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV fertőzés kezelésében jártas szakorvosnak kell indítania.

Adagolás

Gyermekgyógyászati betegek (legalább 3 hónaposak, és legalább 5 kg testtömegűek)

Az atazanavir belsőleges por és a ritonavir dózisa gyermekgyógyászati betegeknél a testtömeg alapján, amint azt az 1. táblázat mutatja. A REYATAZ belsőleges port ritonavirral egyidejűleg, és étellel együtt kell bevenni.

1. táblázat: A ritonavirral adott REYATAZ belsőleges por dózisa gyermekgyógyászati betegeknél^a (legalább 3 hónaposak, és legalább 5 kg testtömegűek)

Testtömeg (kg)	REYATAZ, napi egyszeri adag	ritonavir, napi egyszeri adag
legalább 5 - kevesebb mint 15	200 mg (4 tasak ^b)	80 mg ^c
legalább 15 - kevesebb mint 35	250 mg (5 tasak ^b)	80 mg ^c
legalább 35	300 mg (6 tasak ^b)	100 mg ^d

^a A felnőtteknél érvényes, egyidejűleg adott protonpumpa-inhibitorok és H₂-receptor antagonisták időzítésére és maximális dózisaira vonatkozó ajánlások a gyermekgyógyászati betegekre is érvényesek (lásd 4.5 pont).

^b Minden egyes tasak 50 mg atazanavirt tartalmaz.

^c Ritonavir belsőleges oldat.

^d Ritonavir belsőleges oldat vagy kapszula/tabletta.

Az olyan gyermekgyógyászati betegek számára, akik legalább 6 évesek, a testtömegük legalább 15 kg és képesek lenyelni a kapszulákat, rendelkezésre áll a REYATAZ kapszula (lásd a REYATAZ kapszula alkalmazási előírását). Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A gyógyszerformák közötti átállításkor a dózis módosítása válhat szükségessé. Olvassa el az adott gyógyszerforma adagolási táblázatát (lásd a REYATAZ kapszula alkalmazási előírását).

Speciális betegcsoportok

Veseelégtelenség

Adagolás módosítás nem szükséges. Hemodialízisben részesülő betegeknél a REYATAZ és ritonavir kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

A REYATAZ és ritonavir kombinációját májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A REYATAZ és ritonavir kombinációját óvatosan kell alkalmazni enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Mérsékelt ill. súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél a REYATAZ és ritonavir kombinációja nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Terhesség és szülés utáni időszak

A terhesség 2. és 3. trimeszterében:

A REYATAZ 300 mg és a 100 mg ritonavir kombináció nem feltétlenül biztosít megfelelő atazanavir-expozíciót, különösen akkor, ha az atazanavir aktivitás vagy az egész rezsím a gyógyszer-rezisztencia miatt esetleg csökken. Mivel csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre és a betegek reakciói változóak, ezért a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a terhesség alatt terápiás gyógyszer-monitorozás (TDM) is megfontolható.

Az atazanavir-expozíció további csökkenésének kockázata várható, ha az atazanavirt olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, melyek ismertén csökkentik az expozícióját (pl. tenofovir-dizoproxil vagy H₂-receptor antagonisták).

- Ha tenofovir-dizoproxil vagy egy H₂-receptor antagonisták alkalmazása szükséges, akkor a REYATAZ adagját 400 mg-ra kell növelni a 100 mg ritonavir alkalmazása mellett, valamint a TDM is megfontolható (lásd 4.6 és 5.2 pont).
- Nem ajánlott a REYATAZ + ritonavir kombináció alkalmazása az olyan terhes betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt és egy H₂-receptor antagonistát is kapnak.

Szülés utáni időszak

A terhesség 2. és 3. trimeszterében bekövetkező lehetséges atazanavir-expozíció csökkenést a szülés utáni első két hónapban az atazanavir-expozíció növekedése követheti (lásd 5.2 pont). Ezért a szülés utáni időszakban a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatások jelentkezését.

- Ebben az időszakban a szülés után lévő betegekre ugyanaz az adagolási ajánlás vonatkozik, mint a nem terhes betegekre, beleértve az egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazást, amelyek ismertén hatással vannak az atazanavir-expozícióra (lásd 4.5 pont).

Gyermekgyógyászati betegek (3 hónaposnál fiatalabb)

A biztonságossági aggályok miatt a REYATAZ nem alkalmazható 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, különös tekintettel a magicterus lehetséges kockázatára.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A REYATAZ belsőleges port étellel (pl. almaszószt vagy joghurt) vagy itallal (pl. tej, csecsemőtápszer vagy víz) kell bevenni/beadni azoknak a csecsemőknek, akik tudnak csészéből inni. Azoknak a fiatal csecsemőknek (6 hónaposnál fiatalabb), akik nem tudnak szilárd ételt enni vagy csészéből inni, a REYATAZ belsőleges port csecsemőtápszerrel kell összekeverni, és szájfecskendővel kell beadni, ami a gyógyszerésztől szerezhető be. A REYATAZ és a csecsemőtápszer cumisüvegből történő beadása nem javasolt, mert előfordulhat, hogy a teljes dózis nem kerül beadásra.

A REYATAZ belsőleges por elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részleteket és az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos és súlyos mértékű májelégtelenségben szenvedő betegek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Alacsony dózisu ritonavirral kombinált rifampicinnel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A PDE5-inhibitor szildenafilfillal történő kombináció, ha kizárólag a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák (lásd 4.5 pont). Az erectilis dysfunctio kezelése esetén a szildenafilfillal történő együttes alkalmazást lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

Együttadás olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróom P450 CYP3A4 izoformjának szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk (pl. kvetiapin, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoizid, kinidin, lurazidon, bepridil, triazolám, szájon át adagolt midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekért lásd a 4.5 pontot) a lomitapid és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazás grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisu kombinációt is (lásd 4.5 pont).

Glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisu kombinációval történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Együttadás olyan készítményekkel, amelyek orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak (lásd 4.5 pont).

Apalutamiddal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

REYATAZ együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-ot meghaladó ritonavir dózisokkal klinikailag még nem vizsgálták. A magasabb ritonavir dózisok az atazanavir biztonságosságát befolyásolhatják (kardiális hatások, hyperbilirubinaemia) és ezért adásuk nem javasolt. Kizárólag akkor, amikor az atazanavirt és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt, a ritonavir adagjának napi egyszeri 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet. Ebben az esetben szoros klinikai megfigyelés szükséges (lásd alább Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel).

Egyéb betegségekben is szenvedő betegek

Májkárosodás

Az atazanavir elsődlegesen a májban metabolizálódik, károsodott májfunkciójú betegeknél emelkedett plazma koncentrációkat figyeltek meg (lásd 4.2 és 4.3 pont). A REYATAZ kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedő betegeken. Krónikus hepatitis B, illetve C fertőzésben szenvedő, kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek fokozottan

veszélyeztetettek a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű mellékhatások kialakulása szempontjából. Hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése során kérjük, vegye figyelembe a gyógyszerek alkalmazási előírásait is (lásd 4.8 pont).

Fennálló májműködési zavar esetén –beleértve a krónikus aktív hepatitisz– gyakrabban fordulnak elő májenzim eltérések a kombinált antiretrovirális kezelés alatt. A betegeket az általános orvosi gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben ezen betegeknél a májbetegség rosszabbodik, a kezelés felfüggesztését vagy megszakítását meg kell fontolni.

Vesekárosodás

Beszűkült vesefunkciójú betegeknél adagolás módosítás nem szükséges. Azonban hemodialízisben részesülő betegeknél a REYATAZ nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A QT-távolság megnyúlása

Klinikai vizsgálatokban a PR intervallum tünetmentes meghosszabbodását figyelték meg REYATAZ kezelés során, mely dózisfüggő volt. Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) a REYATAZ-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot (lásd 5.1 pont). Különös óvatossággal kell eljárni a REYATAZ és egyéb olyan gyógyszerkészítmények együttes rendelésekor, melyek képesek megnövelni a QT-intervallumot, és/vagy az olyan betegeknél, akik kórelőzményében rizikófaktorok szerepelnek (bradycardia, megnyúlt kongenitális QT, elektrolit egyensúlyzavar). (lásd 4.8 és 5.3 pont)

Hemofiliás betegek

A és B típusú hemofiliás betegek proteáz-inhibitor kezelése során fokozott vérzékenységről számoltak be, mint pl. spontán bőr haematoma és haemarthros. Néhány betegnek kiegészítő VIII-as faktort adtak. Az esetek több mint felében a proteáz-inhibitor kezelést folytatták, illetve ha megszakították, akkor újakezdték. Feltételezhető, hogy van kapcsolat, de a pontos hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzés lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatokban a REYATAZ (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül) dyslipidaemiát kisebb mértékben indukált, mint más hasonló gyógyszerek.

Hyperbilirubinaemia

A REYATAZ-t szedő betegek között előfordult az indirekt (nem konjugált) bilirubin-szint reverzibilis emelkedése, amelynek oka az UDP-glucuronosil transzferáz (UGT) enzim gátlása (lásd 4.8 pont). Máj transzamináz-enzimek emelkedésénél, amely emelkedett bilirubin szinttel jár, REYATAZ-t szedő betegeknél, egyéb kórokat is keresni kell. REYATAZ helyett egyéb antiretrovirális kezelés alkalmazását kell mérlegelni, ha a sárgaság vagy a sclera icterusa elfogadhatatlan a betegnek. Az atazanavir adagjának csökkentése nem javasolt, mert a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.

Az indinavir esetében is fennállhat az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia az UGT gátlása miatt. A REYATAZ és az indinavir kombinációját még nem vizsgálták és így ezen gyógyszerek együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Cholelithiasis

REYATAZ-t kapó betegeknél cholelithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Amennyiben a cholelithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Krónikus vesebetegség

A forgalomba hozatalt követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavirt/ritonavirt tartalmazó rezsim kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.8 pont).

Nephrolithiasis

REYATAZ-t kapó betegeknél nephrolithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Néhány esetben a nephrolithiasis akut veseelégtelenséggel vagy a vese csökkent működésével járt. Amennyiben a nephrolithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladós reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART megkezdését követő első néhány hét vagy hónap alatt figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladós tünetet megfelelően ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknak tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek a REYATAZ-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

A REYATAZ-t kapó betegeknél Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméról, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a panaszokról és tünetekről, és

gondosan monitorozni kell a bőrreakciókat. A REYATAZ adását abba kell hagyni, ha súlyos bőrküetés alakul ki.

Ezek az események úgy kezelhetők a legjobban, ha korán diagnosztizálásra kerülnek, és azonnal abbahagyják a feltételezett gyógyszerek alkalmazását. Ha a betegnél a REYATAZ alkalmazásával összefüggő SJS vagy DRESS alakul ki, akkor a REYATAZ adása nem kezdhető újra.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A REYATAZ atorvasztatinnal történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ és a nevirapin vagy efavirenz együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Amennyiben a REYATAZ és egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) együttes adására van szükség, mind a REYATAZ adagjának 400 mg-ra, mind a ritonavir adagjának 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet efavirenzzel kombinálva, szoros klinikai megfigyelés mellett.

Az atazanavirt elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. A REYATAZ együttes alkalmazása a CYP3A4 indukcióját okozó gyógyszerekkel nem ajánlott (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok: különös óvatosság szükséges REYATAZ-t alacsony dózísú ritonavirral egyidejűleg szedő betegek esetén, ha az erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitorokat (szildenafil, tadalafil vagy vardenafil) rendelnek. A REYATAZ-nak és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása várhatóan jelentősen megemeli ezek koncentrációját, ami a PDE5-gátlással összefüggő mellékhatásokat, például hypotóniát, látászavarokat és priapizmust eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Ritonavirrel kombinált REYATAZ és vorikonazol együttes adása nem javasolt, kivéve, ha az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.

A betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható. A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ/ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

A REYATAZ/ritonavir és a szalmeterol együttes adása a szalmeterollal összefüggő kardiovaszkuláris nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A szalmeterol és REYATAZ együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az atazanavir abszorpciója csökkenhet azokban az esetekben, amikor a gyomor pH-ja megemelkedik, függetlenül annak okától.

A REYATAZ és a proton-pumpa gátlók együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Amennyiben a REYATAZ és egy proton-pumpa gátló kombinációja elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A proton-pumpa gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot.

Egyéb, nem norgesztimátot vagy noretindront tartalmazó, progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és a REYATAZ/ritonavir együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

Biztonságosság

A PR intervallum tünetmentes meghosszabbodása gyermekgyógyászati betegeknél gyakoribb volt mint felnőtteknél. Tünetmentes első- és másodfokú AV-blokkot jelentettek gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 pont). Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan gyermekgyógyászati betegekben, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) a REYATAZ-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot. Ajánlott a szív monitorozása a klinikai eredmények alapján (pl. bradycardia).

Hatásosság

Az atazanavir/ritonavir kombináció nem hatásos a rezisztenciát okozó, számos mutációt hordozó vírustörzsek esetén.

Segédanyagok

Phenylketonuria

A REYATAZ belsőleges por édesítőszerként aszpartámot tartalmaz. Az aszpartám fenilalanin forrást tartalmaz, és ezért előfordulhat, hogy alkalmazása a phenylketonuriában szenvedő betegek esetében nem megfelelő.

Diabeteses populáció

A REYATAZ belsőleges por 1305,15 mg szacharózt tartalmaz tasakonként. A javasolt gyermekgyógyászati adagolás esetén a REYATAZ belsőleges por 3915,45 mg szacharózt tartalmaz 150 mg atazanavir mellett, 5220,60 mg szacharózt tartalmaz 200 mg atazanavir mellett, 6525,75 mg szacharózt tartalmaz 250 mg atazanavir mellett, és 7830,90 mg szacharózt tartalmaz 300 mg atazanavir mellett. Ezt diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén figyelembe kell venni. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A REYATAZ és a ritonavir együttes alkalmazása során a gyógyszerinterakcióban a ritonavir dominálhat, mivel a ritonavir hatékonyabb CYP3A4-gátló, mint az atazanavir. A REYATAZ és a ritonavir együttes alkalmazása előtt a ritonavirre vonatkozó alkalmazási előírást figyelembe kell venni.

Az atazanavir metabolizmusa a májban történik a CYP3A4 által. Az atazanavir gátolja a CYP3A4-t. Ezért a ritonavirral együtt adott REYATAZ-t ellenjavallt olyan gyógyszerekkel együtt szedni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk: kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolám, szájon át alkalmazott midazolám, lomitapid és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin és a dihidroergotamin (lásd 4.3 pont). A grazoprevir és elbasvir megemelkedett plazmakoncentrációja és a grazoprevir koncentrációjának megemelésével összeköthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt a REYATAZ együttes alkalmazása grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisé kombinációt is ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt a REYATAZ együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisé kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyéb kölcsönhatások

Az atazanavir/ritonavir és a proteáz-inhibitorok, valamint a proteáz-inhibitoroktól eltérő antiretrovirális szerek és egyéb nem antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A 2. táblázatban bemutatott vizsgálatokat, ha megjegyzésként más nem szerepel, egészséges önkénteseken végezték. Sok vizsgálatot végeztek egyéb antiretrovirális terápia nélkül alkalmazott atazanavirrel, amely nem az atazanavir engedélyezett adagolási rendje.

2. táblázat: Interakciók a REYATAZ és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HEPATITIS C ELLENES SZEREK		
Napi egyszeri 200 mg grazoprevir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) A grazoprevir koncentrációk nagymértékben megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	A grazoprevir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja és a hozzá köthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt a REYATAZ együttes alkalmazása elbasvir/grazoprevir tartalmú készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Napi egyszeri 50 mg elbasvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Az elbasvir koncentrációk megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	
400 mg szofoszbuvir /100 mg velpataszvir /100 mg voxilaprevir, egyszeri adag* (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Szofoszbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Szofoszbuvir C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Velpataszvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpataszvir C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143% Az atazanavir és ritonavir expozíciójára gyakorolt hatást még nem vizsgálták. Várt: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir A REYATAZ/ritonavir és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kölcsönhatásának mechanizmusa az OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás.	A REYATAZ és voxilaprevir tartalmú készítmények együttes alkalmazása várhatóan növeli a voxilaprevir koncentrációját. A REYATAZ együttes alkalmazása voxilaprevirt tartalmazó terápiával nem javasolt.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Napi egyszeri 300 mg glecaprevir/120 mg pibrentaszvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentaszvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaszvir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaszvir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Az atazanavir és ritonavir hatását a glecaprevir és a pibrentaszvir első adagjára jelentették.	A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt a REYATAZ együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisu kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓK		
Tikagrelor	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A REYATAZ és a tikagrelor egyidejű alkalmazása nem ajánlott a tikagrelor trombocitaaggregáció-gátló hatásának lehetséges fokozódása miatt.
Klopidogrel	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A klopidogrellel való egyidejű alkalmazás nem ajánlott a klopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatásának lehetséges csökkenése miatt.
Prazugrel	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A prazugrel és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség az adag módosítására.
ANTIRETROVIRÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Proteáz-gátlók:</i> a REYATAZ és a ritonavir, valamint egyéb proteáz-gátlók együttes alkalmazását még nem vizsgálták, de feltételezhető, hogy egyéb proteáz-gátlók expozícióját megemelné. Ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt.		
Napi egyszeri 100 mg ritonavir (napi egyszeri 300 mg atazanavir) A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *Egy kombinált analízisben 300 mg atazanavirt 100 mg ritonavirral kombinálva (n = 33) hasonlítottak össze 400 mg atazanavirral ritonavir nélkül alkalmazva (n = 28). Az atazanavir és a ritonavir kölcsönhatásának mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.	A napi egyszeri 100 mg ritonavir fokozza az atazanavir farmakokinetikáját.
Indinavir	Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiát okozhat.	REYATAZ/ritonavir és indinavir együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
Napi kétszeri 150 mg lamivudin + napi kétszeri 300 mg zidovudin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a lamivudin és a zidovudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.	Ezen adatok alapján és mivel a ritonavirnek várhatóan nincs jelentős hatása az NRTI-k farmakokinetikájára, ezen gyógyszerek és a REYATAZ együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az együtt alkalmazott gyógyszerek expozíciója.
Abakavir	Az abakavi és REYATAZ egyidejű alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az abakavir expozíciója.	
200 mg didanozin (puffert tartalmazó tabletták) /40 mg sztavudin, mindkettő egyszeri adag (400 mg atazanavir, egyszeri adag)	<p>Atazanavir, egyidejű alkalmazása ddi+d4T-vel (éhgymorra)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, 1 órával a ddi+d4T után adagolva (éhgymorra)</p> <p>Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Az atazanavir koncentrációja nagymértékben csökkent, amikor didanozinnal (puffert tartalmazó tabletták) és sztavudinnal együttesen alkalmazták. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatósága, amely a megemelkedett pH-val, az antacida jelenlétével magyarázható a didanozin tartalmú, puffert tartalmazó tablettákban.</p> <p>Nem figyeltek meg a didanozin és a sztavudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	A didanozint éhgymorra kell bevenni, 2 órával az étkezés közben bevett REYATAZ után. A sztavudin és a REYATAZ együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna a sztavudin expozíciója.
400 mg egyszeri adag didanozin (bélben oldódó kapszulák) (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	<p>Didanozin (étkezés közben)</p> <p>Didanozin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor bélben oldódó didanozinnal együttesen alkalmazták, azonban étkezés közben történő alkalmazása csökkentette a didanozin koncentrációit.</p>	

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>*Számos klinikai vizsgálatból származó adat összesített analízise során a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációt 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együttesen adva (n = 39) hasonlították össze a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációval (n = 33).</p> <p>A REYATAZ - és ritonavir-kezelés hatásosságát tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kombinálva a 045-ös számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben részesült betegeknél, és a 138-as számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben nem részesült betegeknél igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az atazanavir és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kölcsönhatásának mechanizmusa nem ismert.</p>	<p>Amikor tenofovir-dizoproxil-fumaráttal alkalmazzák egyidejűleg, javasolt, hogy a 300 mg REYATAZ-t 100 mg ritonavirral és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal adják (mindet egyszeri dózisban, étkezés közben).</p>
<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumarát AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>A betegek szoros megfigyelése szükséges a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal összefüggésbe hozható mellékhatások miatt, beleértve a vesebetegségeket is.</p>
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i>		
<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC: ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max}: ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min}: ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Az efavirenz és REYATAZ együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 200 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Efavirenz adása nélkül, naponta egyszer, este történő REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. Az efavirenz és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója. **Korábbi adatok összehasonlítása alapján.</p>	
<p>Naponta kétszer 200 mg nevirapin (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</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>*Nevirapin adása nélkül REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. A nevirapin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója.</p>	<p>A nevirapin és REYATAZ együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>
<p><i>Integráz inhibitorok</i></p>		
<p>Naponta kétszer 400 mg raltegravir (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C_{max}: ↑24% Raltegravir C_{12hr}: ↑77%</p> <p>A mechanizmus az UGT1A1 gátlás.</p>	<p>A raltegravir dózisának módosítása nem szükséges.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIBIOTIKUMOK		
<p>Napi kétszeri 500 mg klaritromicin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Klaritromicin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>A klaritromicin adagjának csökkentése a 14-OH klaritromicin szubterápiás koncentrációját eredményezheti.</p> <p>A klaritromicin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>Az adag csökkentésére vonatkozóan nem adható ajánlás; ezért a REYATAZ és klaritromicin együttes alkalmazásakor fokozott elővigyázatosság szükséges.</p>
GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
<p>Napi egyszeri 200 mg ketokonazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>Ketokonazol és itrakonazol körütekintően kell alkalmazni ritonavirrel kombinált REYATAZ-zal. Nagy dózisú ketokonazol és itrakonazol (> 200 mg/naponta) alkalmazása nem javasolt.</p>
<p>Itrakonazol</p>	<p>Az itrakonazol, csakúgy, mint a ketokonazol, egy potens inhibitor, valamint a CYP3A4-enzim szubsztrátja is.</p>	
	<p>Egyéb támogatott proteáz-gátlókkal és ketokonazollal végzett vizsgálatok eredményei alapján, amelyben a ketokonazol AUC-értéke háromszoros emelkedést mutatott, a ritonavirrel kombinált REYATAZ várhatóan megemeli a ketokonazol, illetve az itrakonazol koncentrációit.</p>	
<p>Naponta kétszer 200 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek.</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>A legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható.</p>	<p>Ritonavirrel kombinált REYATAZ és vorikonazol együttes alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a terápiás előny/kockázat arány értékelése igazolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.4 pont).</p> <p>Amikor vorikonazol-kezelés szükséges, meg kell határozni a beteg CYP2C19 genotípusát, ha kivitelezhető.</p> <p>Ezért abban az esetben, ha a kombináció elkerülhetetlen, a</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Naponta kétszer 50 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek.</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>A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható.</p>	<p>CYP2C19 státusznak megfelelően az alábbi ajánlások érvényesek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek esetében mind a vorikonazol (klinikai jelek), mind az atazanavir (virologiai válasz) esetében ajánlott a hatásszűnésének gondos klinikai nyomon követése. - a funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegeknél a vorikonazollal összefüggő nemkívánatos események gondos klinikai és laboratóriumi nyomon követése ajánlott. <p>Ha a genotípus meghatározása nem oldható meg, el kell végezni a biztonságosság és hatásszűnés teljes körű nyomon követését.</p>
<p>Napi egyszeri 200 mg flukonazol (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>A ritonavirrel kombinált REYATAZ és flukonazol együttes alkalmazása nem módosította jelentősen az atazanavir és a flukonazol koncentrációit.</p>	<p>A flukonazol és a REYATAZ együttes alkalmazásakor adagolás módosítás nem szükséges.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
MYCOBAKTÉRIUM-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Rifabutin 150 mg heti kétszer (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	<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>**Napi egyszeri 150 mg rifabutin monoterápiával összehasonlítva. Az össz-rifabutin és 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Az előző vizsgálatokban az atazanavir farmakokinetikai adatai nem változtak meg a rifabutin hatására.</p>	<p>REYATAZ-zal történő együttes adása esetén a rifabutin ajánlott dózisa hetente 3-szor 150 mg a beállítási napokon (pl. hétfő-szerda-péntek). A rifabutin-expozíció várható megnövekedése következtében a rifabutinhoz kapcsolódó mellékhatások, pl. a neutropenia és uveitis miatt fokozott ellenőrzés szükséges. A rifabutin dózis további heti 2-szer 150 mg-ra történő csökkentése javasolt a beállítási napokon azoknál a betegeknél, akik nem tolerálták a heti 3-szor 150 mg-os dózist. Figyelembe kell venni, hogy a rifabutin heti 2-szer 150 mg-os adagolása nem biztos, hogy lehetővé teszi a rifabutin optimális expozícióját, ami a rifamicin rezisztencia kialakulásához és a kezelés sikertelenségéhez vezethet. Nem szükséges a REYATAZ adagolás módosítása.</p>
Rifampicin	<p>A rifampicin egy erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az atazanavir AUC-értékének 72%-os csökkenését okozza, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet. A csökkent expozíció kivédésére irányuló kísérletek során – a ritonavirrel kombinált REYATAZ vagy más proteáz-gátlók dózisaiknak emelésekor – nagyobb gyakorisággal észleltek hepaticus reakciókat.</p>	<p>A REYATAZ rifampicinnel történő együttdadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
ANTIPSYCHOTICUMOK		
Kvetiapin	<p>Mivel a REYATAZ gátolja a CYP3A4-t, a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik.</p>	<p>A kvetiapin és a REYATAZ együttdadása ellenjavallt, mivel a REYATAZ a kvetiapinnel összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti. A megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció kómához vezethet (lásd 4.3 pont).</p>
Lurazidon	<p>A REYATAZ a CYP3A4 gátlása révén várhatóan megemeli a lurazidon plazmaszintjét.</p>	<p>A lurazidon és a REYATAZ együttdadása ellenjavallt, mivel ez a lurazidonnal összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti (lásd 4.3 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SAVCSÖKKENTŐK		
<i>H₂-receptor antagonisták</i>		
Tenofovir nélkül		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		Tenofovirt nem szedő betegeknél 300 mg REYATAZ és 100 mg ritonavir kombinációjának H ₂ -receptor antagonistákkal történő együttes adásakor az adag ne lépje túl a napi kétszeri 20 mg famotidinnak megfelelő adagot. Amennyiben egy H ₂ -receptor antagonistista magasabb dózisára van szükség (pl. napi kétszeri 40 mg famotidin vagy ezzel ekvivalens), akkor a REYATAZ/ritonavir adagjának 300/100 mg-ról 400/100 mg-ra történő emelése megfontolható.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt egészséges önkénteseknél, egy megemelt napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)	
Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (245 mg tenofovir-dizoproxillal egyenértékű)		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		A tenofovir-dizoproxil-fumarátot szedő betegeknél , ha a REYATAZ-t/ritonavirt mind tenofovir-dizoproxil-fumaráttal, mind pedig egy H ₂ -receptor antagonistával adják egyidejűleg, a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A naponta kétszer 40 mg famotidinnal ekvivalens dózist nem szabad túllépni.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, egy megemelt, napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
*Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir, valamint 300 mg-os tenofovir-dizoproxil-fumarát kezeléshez, mint egyszeri dózishoz viszonyítva, étellel együtt. Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva, <i>tenofovir-dizoproxil-fumarát nélkül</i> , az atazanavir koncentrációinak további, kb. 20%-os csökkenése várható.		
A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a H ₂ -blokkolók hatására a gyomor pH-ja megemelkedik.		

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Napi egyszeri 40 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 2 órával az omeprazol után Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	A protonpumpa-gátlók együttes alkalmazása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és a REYATAZ adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A protonpumpa-gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot (lásd 4.4 pont).
Napi egyszeri 20 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 1 órával az omeprazol után Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva. Az AUC-, a C _{max} -, és a C _{min} -értékeiben bekövetkezett csökkenés nem mérséklődött, amikor a REYATAZ és a ritonavir emelt adagját (naponta egyszer 400/100 mg) az omeprazoltól időben 12 órával elkülönítve alkalmazták. Bár nem tanulmányozták, hasonló eredmények várhatóak más protonpumpa-gátlókkal. Az atazanavir hatásosságát negatívan befolyásolhatja az atazanavir-expozíciójában bekövetkezett csökkenés. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a protonpumpa-gátlók hatására megemelkedik a gyomor pH-ja.	
<i>Savkötők</i>		
Savkötők és puffert tartalmazó gyógyszerek	Az atazanavir csökkent plazmakoncentrációja a megemelkedett gyomor pH következménye lehet, ha savkötőket, beleértve a puffert tartalmazó gyógyszereket, adnak a REYATAZ mellett.	A REYATAZ-t a savkötők vagy a puffert tartalmazó gyógyszerek alkalmazása előtt 2 órával vagy utána 1 órával kell bevenni.
ALFA-1-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Megemelkedhet az alfuzozin koncentrációja, ami hypotoniához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim REYATAZ és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az alfuzozin és a REYATAZ együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIKOAGULÁNSOK		
<i>Direkt hatású orális antikoagulánsok</i>		
Apixabán Rivaroxabán	<p>Az apixabán és a rivaroxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és a P-gp REYATAZ/ritonavir által történő gátlása.</p> <p>A ritonavir erős CYP3A4- és P-gp-inhibitor.</p> <p>A REYATAZ CYP3A4-inhibitor. A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>Az apixabán vagy a rivaroxabán együttdadása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt.</p>
Dabigatrán	<p>A dabigatrán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp gátlása.</p> <p>A ritonavir erős P-gp-inhibitor.</p> <p>A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>A dabigatrán együttdadása REYATAZ-zal és ritonavirrel nem javasolt.</p>
Edoxabán	<p>Az edoxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp REYATAZ/ritonavir által történő gátlása.</p> <p>A ritonavir erős P-gp-inhibitor.</p> <p>A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.</p>	<p>Körültekintően kell eljárni, amikor a REYATAZ-t edoxabánnal alkalmazzák.</p> <p>Kérjük, a megfelelő dózis ajánlásokért olvassa el az edoxabán alkalmazási előírásának 4.2 és 4.5 pontját az edoxabán P-gp-inhibitorokkal történő együttes alkalmazására vonatkozóan.</p>
<i>K-vitamin antagonisták</i>		
Warfarin	<p>A REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás növeli vagy csökkenti a warfarin-koncentrációkat</p>	<p>A REYATAZ-kezelés ideje alatt a Nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) gondos monitorozása javasolt, különösen a terápia kezdetén.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIPILEPTIKUMOK		
Karbamazepin	<p>A REYATAZ a CYP3A4 gátlása révén megemelheti a karbamazepin plazmaszintjét.</p> <p>A karbamazepin indukáló hatása következtében a REYATAZ-expozíció csökkenése nem zárható ki.</p>	<p>A karbamazepin és a REYATAZ kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A karbamazepin szérum koncentrációját szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell. A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.</p>
Fenitoin, fenobarbitál	<p>A ritonavir a CYP2C9 és CYP2C19 indukciója következtében csökkentheti a fenitoin és/vagy fenobarbitál plazmaszintjét.</p> <p>A fenitoin/fenobarbitál indukáló hatása következtében a REYATAZ-expozíció csökkenése nem zárható ki.</p>	<p>A fenitoin és fenobarbitál valamint a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.</p> <p>A REYATAZ/ritonavir fenitoinnal vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazásakor a fenitoin vagy fenobarbitál dózismódosítása válhat szükségessé.</p> <p>A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.</p>
Lamotrigin	<p>A lamotrigin és a REYATAZ/ritonavir együttes alkalmazása az UGT1A4 indukciója következtében csökkentheti a lamotrigin plazmakoncentrációját.</p>	<p>A lamotrigin és a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.</p> <p>A lamotrigin koncentrációját szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
DAGANATELLENES ÉS IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
<i>Daganatellenes szerek</i>		
Apalutamid	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim apalutamid által történő indukciója, valamint a CYP3A4 enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A REYATAZ-zal (ritonavirral vagy anélkül) történő együttes alkalmazása ellenjavallt az atazanavir és a ritonavir plazmakoncentrációjának lehetséges csökkenése miatt, ami a virológiai válasz megszűnését és a proteáz-gátlók csoportjával szembeni esetleges rezisztencia kialakulását vonhatja maga után (lásd 4.3 pont). Ezenkívül az apalutamid szérumkoncentrációja megemelkedhet az atazanavirral és/vagy ritonavirral való együttes alkalmazás esetén, ami súlyos nemkívánatos események, köztük görcsrohamok kialakulását eredményezheti.
Enkorafenib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az enkorafenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása kerülendő az enkorafenib plazmakoncentrációjának lehetséges növekedése miatt, amely súlyos nemkívánatos események kialakulásának, például a QT-intervallum meghosszabbodásának kockázatával járhat. Amennyiben az enkorafenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása feltétlenül szükséges, az enkorafenib dózisát módosítani kell az enkorafenib alkalmazási előírásában szereplő, az erős és a közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat szerint.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Ivozidenib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az ivozidenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása kerülendő az ivozidenib plazmakoncentrációjának lehetséges növekedése miatt, amely súlyos nemkívánatos események kialakulásának, például a QT-intervallum meghosszabbodásának kockázatával járhat. Amennyiben az ivozidenib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) együttes alkalmazása feltétlenül szükséges, az ivozidenib dózísát módosítani kell az ivozidenib alkalmazási előírásában szereplő, az erős és a közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat szerint.
Irinotekán	Az atazanavir gátolja az UGT-t és zavarhatja az irinotekán metabolizmusát, amely az irinotekán toxicitásának fokozódását eredményezheti.	Amennyiben a REYATAZ-t irinotekánnal együttesen alkalmazzák, a betegeknél gondosan ellenőrizni kell az irinotekán okozta nemkívánatos eseményeket.
<i>Immunosuppresszív szerek</i>		
Ciklosporin, Takrolimusz Szirolimusz	Ezen immunosuppresszív szerek koncentrációja a CYP3A4-enzim gátlása miatt megemelkedhet a REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás során.	A plazmaszintek stabilizálódásáig ezen gyógyszerek terápiás koncentrációjának gyakoribb ellenőrzése szükséges.
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, Szisztémás lidokain, Kinidin	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet a REYATAZ-zal történő együttes alkalmazás során. Az amiodaron vagy a szisztémás lidokain és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim gátlása. A kinidin szűk terápiás ablakkal rendelkezik, és a REYATAZ potenciális CYP3A-enzim gátló hatása miatt ellenjavallt.	Fokozott óvatosság szükséges és a terápiás koncentráció ellenőrzése ajánlott, amennyiben lehetséges. Kinidinnel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Kalcium-csatorna blokkolók</i>		
Bepridil	A REYATAZ-t nem szabad olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk.	Bepridillel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>Napi egyszeri 180 mg diltiazem (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Az atazanavir monoterápiás alkalmazásához képest megnövekedett a maximális PR intervallum. A diltiazem és a REYATAZ/ritonavir kombináció együttes alkalmazását még nem vizsgálták.</p> <p>A diltiazem és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A kezelés kezdetén a diltiazem adagjának 50%-os csökkentése javasolt, ezt követően szükség szerinti dózisztitrálással, az EKG monitorozása mellett.</p>
<p>Verapamil</p>	<p>A REYATAZ a CYP3A4-enzim gátlása következtében megemelheti a verapamil szérumkoncentrációját.</p>	<p>Fokozott óvatosság szükséges, ha a verapamilt REYATAZ-zal együttesen alkalmazzák.</p>
<p>KORTIKOSZTEROIDOK</p>		
<p>Dexametazon és más kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód)</p>	<p>A dexametazonnal vagy más, CYP3A-enzim induktor kortikoszteroiddal történő együttes alkalmazás következtében a REYATAZ terápiás hatása megszűnhet és az atazanavirral és/vagy ritonavirrel szemben rezisztencia alakulhat ki. Megfontolandó az alternatív kortikoszteroidok alkalmazása.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim dexametazon által történő indukciója és a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.</p>	<p>A CYP3A-enzimen metabolizálódó kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód) való együttes alkalmazás, különösen hosszú távú alkalmazás esetén, növelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-szuppressziót. Mérlegelni kell a kezelés lehetséges előnyeit a szisztémás kortikoszteroidhatások kockázatával szemben.</p> <p>A bőrön alkalmazott, CYP3A-enzim gátlásra érzékeny kortikoszteroidok együttes alkalmazása esetén, a kortikoszteroid szisztémás felszívódását fokozó feltétel vagy alkalmazási mód tekintetében olvassa el a kortikoszteroid alkalmazási előírását.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<p>50 µg intranazális flutikazon-propionát naponta négyszer, hét napon át (napi kétszeri 100 mg ritonavir kapszula)</p> <p>és</p> <p>Inhalációs/nazális kortikoszteroidok</p>	<p>A flutikazon-propionát vérszintje jelentősen megemelkedett, míg az intrinsic kortizolszintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%). Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeknél, szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót is, és ez más, a P450 3A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budeszolid) esetében is előfordulhat. A magas szisztémás flutikazon-expozíciónak a ritonavir plazmaszintjére gyakorolt hatásai nem ismertek. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p> <p>A REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül) és más inhalációs/nazális kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása várhatóan ugyanilyen hatásokat vált ki.</p>	<p>A ritonavirrel kombinált REYATAZ és ezen, CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttdása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó potenciális előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4. pont).</p> <p>A lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett a glükokortikoid adagjának csökkentése, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés lehet szükséges, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelés megszüntetését az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet végrehajtani.</p> <p>Az inhalációs/nazális kortikoszteroidok és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása növelheti az inhalációs/nazális kortikoszteroidok plazmakoncentrációját. Óvatosan kell alkalmazni. Fontolja meg alternatív inhalációs/nazális kortikoszteroidok alkalmazását, különösen hosszú távú használat esetén.</p>
ERECTILIS DYSFUNCTIO		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
<p>Szildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>A sildenafil, tadalafil és vardenafil metabolizmusában a CYP3A4 játszik szerepet. REYATAZ-zal együtt adva a PDE5-inhibitor koncentrációja megemelkedhet és a PDE5-inhibitorral kapcsolatos nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, beleértve a vérnyomásesést, a látászavarokat és a priapizmust is. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra, amennyiben erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibítort alkalmaznak REYATAZ alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont).</p> <p>A sildenafil és a REYATAZ együttes adására vonatkozó további információkat lásd a PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA-ra vonatkozó részben ebben a táblázatban.</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
GONADOTROPIN-RELEASING HORMON (GnRH) RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Elagolix	A kölcsönhatás mechanizmusa az elagolix-expozíció várható növekedése az atazanavir és/vagy a ritonavir által okozott CYP3A4-gátlás következtében.	A naponta kétszer 200 mg elagolix és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül) 1 hónapnál hosszabb ideig történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott olyan nemkívánatos események kialakulásának lehetséges kockázata miatt, mint a csontvesztés és a májtranszaminázszint-emelkedés. A naponta egyszer 150 mg elagolix és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazásának időtartama ne legyen hosszabb, mint 6 hónap.
KINÁZ-INHIBITOROK		
Fosztamatinib	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A fosztamatinib és a REYATAZ (ritonavirral vagy anélkül történő) egyidejű alkalmazása növelheti a fosztamatinib aktív metabolitjának, az R406-nak a plazmakoncentrációját. A beteget monitorozni kell az R406 expozíció okozta toxikus hatások tekintetében, amelyek olyan dóziszfüggő nemkívánatos események kialakulásához vezetnek, mint a hepatotoxicitás és a neutropenia. Szükség lehet a fosztamatinib dózisának csökkentésére.
GYÓGYNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)	REYATAZ közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményekkel történő együttadásakor az atazanavir plazmakoncentrációja várhatóan lényegesen csökken. Ez a hatás feltételezhetően a CYP3A4 indukcióján alapszik. Fennáll a terápiás hatás elvesztésének és a rezisztencia kialakulásának a veszélye (lásd 4.3 pont).	REYATAZ és közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol 25 µg + norgesztimát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	<p>Etinil-ösztadiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinil-ösztadiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinil-ösztadiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgesztimát AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgesztimát C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgesztimát C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Bár az etinil-ösztadiol koncentrációja az atazanavir monoterápiás alkalmazása miatt megemelkedett, mivel az atazanavir gátolja mind az UGT-t, mind a CYP3A4-t, az atazanavir/ritonavir végső hatása a ritonavir indukciós hatásának következtében az etinil-ösztadiol-szint csökkenése.</p> <p>A progesztin-expozíció növekedése az ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulin rezisztencia, dyslipidaemia, acne, peccsételő vérzés), így esetleg hatással van a compliance-re.</p>	<p>Ha egy orális fogamzásgátlót és a ritonavirrel kombinált REYATAZ-t együttesen alkalmazzák, javasolt, hogy az orális fogamzásgátló legalább 30 µg etinil-ösztadiolt tartalmazzon, és a beteget figyelmeztessék ennek a fogamzásgátló adagolási rendnek a szigorú betartására. Egyéb, nem norgesztimátot tartalmazó progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és a ritonavirrel kombinált REYATAZ együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő. Fogamzásgátlásra egyéb, megbízható módszer javasolt.</p>
35 µg etinil-ösztadiol + noretindron (400 mg atazanavir, naponta egyszer)	<p>Etinil-ösztadiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinil-ösztadiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinil-ösztadiol 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>A progesztin-expozíció növekedése ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, acne és peccsételő vérzés), így esetleg befolyásolhatja a compliance-t.</p>	
LIPIDSZINT-MÓDOSÍTÓ GYÓGYSZEREK		
<i>HMG-CoA reduktáz gátlók</i>		
Szimvasztatin Lovasztatin	<p>A szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, REYATAZ-zal együtt alkalmazva koncentrációjuk megemelkedhet.</p>	<p>A REYATAZ és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása ellenjavallt a myopathia – beleértve a rhabdomyolysis is – megemelkedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).</p>

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Atorvasztatin	A myopathia kockázata – beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedhet atorvasztatinnal történő alkalmazás során is, amelynek metabolizmusában szintén a CYP3A4 játszik szerepet.	A REYATAZ atorvasztatinnal történő együttadása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazása elengedhetetlenül szükséges, az atorvasztatint a lehető legkisebb adagban kell alkalmazni, a mellékhatások szoros ellenőrzése mellett (lásd 4.4 pont).
Pravasztatin Fluvasztatin	Noha vizsgálatokat nem végeztek, fennáll a lehetősége annak, hogy proteáz-inhibitorokkal történő együttes adás esetén megnő a pravasztatin- vagy a fluvasztatin-expozíció. A pravasztatin nem a CYP3A4 által metabolizálódik. A fluvasztatin részben a CYP2C9 által metabolizálódik.	Körültekintés szükséges.
<i>Egyéb lipidszint-módosító gyógyszerek</i>		
Lomitapid	A lomitapid metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, REYATAZ-zal és ritonavirrel együtt alkalmazva koncentrációja megemelkedhet.	A lomitapid REYATAZ-zal és ritonavirrel történő együttadása ellenjavallt a jelentősen emelkedett transzamináz-szintek és a hepatotoxicitás lehetséges kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	A REYATAZ-zal történő együttes adás a szalmeterol koncentráció emelkedését és a szalmeterollal összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A REYATAZ és a szalmeterol együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ÓPIÁTOK		
Buprenorfin, naponta egyszer, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és az UGT1A1-enzimek gátlása. Az atazanavir koncentrációit (amikor ritonavirrel adják) nem befolyásolták jelentős mértékben.	REYATAZ mellé adott ritonavirral történő együttes alkalmazás a szedáció és a kognitív hatások miatt klinikai megfigyelést igényel. Szükséges lehet a buprenorfin adagjának csökkentése.
Metadon, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Tekintettel arra, hogy az alacsony dózisú ritonavir alkalmazásával (naponta kétszer 100 mg) nem mutattak ki a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, így ezen adatok alapján nem várható kölcsönhatás, ha a metadont REYATAZ-zal együtt alkalmazzák.	Adagolás módosítás nem szükséges, ha a metadont REYATAZ-zal együtt alkalmazzák.

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
Szildenafilifil	A REYATAZ-zal történő együttes adása a PDE5-inhibitor koncentráció emelkedését és a PDE5-inhibitorral összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	A sildenafilifil esetében nem határozták meg azt a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére való biztonságos és hatásos dózist, amely a REYATAZ együttes adása esetén alkalmazható. A sildenafilifil ellenjavallt, ha a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazzák (lásd 4.3 pont).
SZEDATÍVUMOK		
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám Triazolám	A midazolámot és a triazolámot a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja. A REYATAZ-zal történő együttes alkalmazásuk nagymértékben megemelheti ezen benzodiazepinek koncentrációját. A REYATAZ és benzodiazepinek együttes alkalmazásával interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Más CYP3A4-inhibitorok esetén megfigyelt adatok alapján a midazolám jelentősen magasabb plazmakoncentrációja várható, ha a midazolámot orálisan alkalmazzák. Egyéb proteáz-inhibitorokkal történő parenterális midazolám együttes adagolásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje akár 3-4-szeresére emelkedhet.	A REYATAZ egyidejű alkalmazása triazolámmal vagy orálisan alkalmazott midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont), de óvatosan kell eljárni a REYATAZ és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor is. Amennyiben a REYATAZ-t parenterális midazolámmal együtt alkalmazzák, azt intenzív osztályon vagy hasonló kórházi részlegben kell végezni, amely légzésdepresszió és/vagy elhúzódo szedáció esetén szoros klinikai megfigyelést és megfelelő orvosi ellátást biztosít. A midazolám adagolás módosítása megfontolandó, különösen akkor, ha egynél több midazolám dózis beadása szükséges.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt malformatív toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukciós toxicitást (lásd 5.3 pont). A ritonavirral kombinált REYATAZ alkalmazása kizárólag akkor fontolható meg a terhesség alatt, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat.

A REYATAZ/ritonavir AI424-182. sz. klinikai vizsgálatában (300/100 mg vagy 400/100 mg) kombinációként zidovudint/lamivudint adtak 41 terhes nőnek a második vagy harmadik trimeszterben. A 20, 300/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nő közül hat (30%), a 21, 400/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nő közül pedig 13 (62%) esetén fordult elő 3-4. fokú

hyperbilirubinaemia. Az AI424-182. sz. klinikai vizsgálatban tejsavas acidózis eseteket nem figyeltek meg.

A vizsgálatban 40 csecsemő adatait értékelték, akik profilaktikus antiretrovirális kezelést kaptak (ami nem tartalmazott REYATAZ-t) és a szüléskor és/vagy a szülést követő első 6 hónapban HIV-1 DNS-re negatívak voltak. A 300/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nők által világra hozott 20 csecsemő közül három (15%), a 400/100 mg REYATAZ/ritonavir kezelést kapó nők által világrahozott 20 csecsemő közül pedig négy (20%) esetében tapasztaltak 3-4. fokú bilirubinszintet. Patológiás sárgaság nem igazolódott, és a vizsgálatban résztvevő 40 csecsemő közül hat részesült fototerápiában maximum 4 napon át. Az újszülötteknél nem számoltak be magicterus előfordulásáról.

Az adagolási ajánlások tekintetében lásd a 4.2 pontot, a farmakokinetikai adatokat pedig lásd az 5.2 pontban.

Nem ismert, hogy terhesség alatt az anyának adott, ritonavirral kombinált REYATAZ fokozza-e a fiziológiai hyperbilirubinaemiát továbbá, hogy újszülötteknél és csecsemőknél magicterushoz vezet-e. A szülést közvetlenül megelőző periódusban a fokozott ellenőrzés megfontolandó.

Szoptatás

Az atazanavirt kimutatták a humán anyatejben. A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Egy patkányokon elvégzett nem klinikai termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban az atazanavir módosította az oestrus ciklust, de nem volt hatással a párzásra, illetve a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a REYATAZ-t tartalmazó készítményekkel kezelt betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A REYATAZ biztonságosságát más antiretrovirális szerekkel kombinált kezelése során kontrollós klinikai vizsgálatokban 1806 olyan felnőtt betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 400 mg REYATAZ-t (1151 beteg, átlagosan 52 hétig, maximum 152 héten át) vagy naponta egyszer 300 mg REYATAZ és 100 mg ritonavir kombinációját (655 beteg, 96 hétig, maximum 108 héten át) kapták.

A mellékhatások megegyeztek a napi egyszer 400 mg REYATAZ-zal kezelt betegek és a napi egyszer 300 mg REYATAZ-zal és 100 mg ritonavirrel kezelt betegek körében, ez alól kivétel volt a sárgaság és az emelkedett összbilirubin szint, amelyeket gyakrabban jelentettek a ritonavir és REYATAZ kombinált kezelése során.

Azoknál a betegeknél, akik naponta egyszer 400 mg, illetve 300 mg REYATAZ-t kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a leggyakrabban jelentett bármilyen súlyosságú mellékhatások – amelyek valószínűleg kapcsolatba hozhatók a REYATAZ és egy vagy több NRTI kezelésével – a hányinger (20%), a hasmenés (10%) és a sárgaság (13%) voltak. Azoknál a betegeknél, akik 300 mg REYATAZ-t kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a sárgaság előfordulásának gyakorisága 19% volt. A legtöbb esetben sárgaságot a kezelés indítása utáni néhány napon belül illetve az azt követő néhány hónapos időszakban jelentettek (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknel. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavirt/ritonavirt tartalmazó rezsim kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknel, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A REYATAZ mellékhatásainak értékelése a klinikai vizsgálatokból és a forgalmazás utáni tapasztalatokból származó biztonságossági adatokon alapszik. A gyakoriság a következő szabályok szerint került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, anorexia, étvágyfokozódás
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	nem gyakori: depresszió, dezorientáció, szorongás, insomnia, alvászavarok, különös álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: fejfájás; nem gyakori: perifériás neuropathia, ájulás, amnesia, szédülés, aluszékonyság, dysgeusia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>	gyakori: sclera icterus
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	nem gyakori: torsade de pointes ^a ritka: QTc-intervallum megnyúlása ^a , ödéma, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: hypertonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	gyakori: hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia; nem gyakori: pancreatitis, gastritis, hasi distensio, stomatitis aphthosa, flatulencia, szájszárazság
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	gyakori: sárgaság; nem gyakori: hepatitis, cholelithiasis ^a , cholestasis ^a ; ritka: hepatosplenomegalia, cholecystitis ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:</i>	gyakori: kiütés; nem gyakori: erythema multiforme ^{a,b} , toxikus bőrkiütések ^{a,b} , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütések (DRESS-szindróma) ^{a,b} , angioödéma ^a , urticaria, alopecia, pruritus; ritka: Stevens-Johnson szindróma ^{a,b} , vesiculobullusos kiütés, ekcéma, vazodilatáció
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	nem gyakori: izom atrophia, arthralgia, izomfájdalom; ritka: myopathia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: nephrolithiasis ^a , haematuria, proteinurea, pollakisuria, interstitialis nephritis, krónikus vesebetegség ^a ; ritka: vesetáji fájdalom

<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: gynekomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	gyakori: fáradtság; nem gyakori: mellkasi fájdalom, rossz közérzet, láz, asthenia; ritka: járászavarok

^a Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet alatt ismerték fel, ugyanakkor a gyakoriságok statisztikai számításból származnak, mely a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és más, rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban REYATAZ-expozíciónak kitett betegek összesített számán alapul (n = 2321).

^b A további részleteket lásd a A kiválasztott mellékhatások leírása részben.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek a REYATAZ-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

A REYATAZ alkalmazásával kapcsolatban Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálati eredmények eltérései

Az egyik leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés azoknál a betegeknél, akik REYATAZ és egy vagy több NRTI kombinációs kezelésében részesültek, az emelkedett összbilirubinszint volt, túlnyomórészt emelkedett indirekt [nem konjugált] bilirubin formájában (87% 1, 2, 3, vagy 4-es fokú). 3-as vagy 4-es fokú összbilirubinszint emelkedést 37%-ban találtak (6% 4-es fokú). Előzetes antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, akik a medián 95 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg REYATAZ-t és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 53%-ánál figyeltek meg 3–4 fokú összbilirubinszint emelkedést. Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél, akik a medián 96 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg REYATAZ-t és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 48%-ánál figyeltek meg 3–4 fokú összbilirubinszint emelkedést (lásd 4.4 pont).

További jelentős (3-as vagy 4-es fokú) laboratóriumi eltérések, amelyekről a betegek $\geq 2\%$ -ánál számoltak be REYATAZ és egy vagy több NRTI kombinációját tartalmazó kezelés során: emelkedett kreatin kináz (7%), emelkedett alanin aminosztransferáz/szérumbilirubin-glutamin-piruvat transzamináz (ALT/SGPT) (5%), alacsony fehérvérsejtszám (5%), emelkedett aszpartat aminosztransferáz/szérumbilirubin-glutamin-oxaloacetát transzamináz (AST/SGOT) (3%), és emelkedett lipáz (3%).

A REYATAZ-zal kezelt betegek 2 %-ánál fordult elő egyszerre 3-4 fokú ALT/AST és 3-4 fokú összbilirubin-szint emelkedés.

Gyermekek és serdülők

Az AI424-020 klinikai vizsgálatban azoknál a 3 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, akik vagy belsőleges por vagy kapszula gyógyszerformát kaptak, a REYATAZ-zal végzett kezelés átlagos időtartama 115 hét volt. Ebben a vizsgálatban a biztonságossági profil általában hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltnál. Tünetmentes elsőfokú (23%) és másodfokú (1%) atrioventricularis blokkot jelentettek gyermekgyógyászati betegek esetén. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés a REYATAZ-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél az összbilirubinszint emelkedése volt (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3-4 fokú), ami a betegek 45%-ánál fordult elő.

Az AI424-397 és az AI424-451 klinikai vizsgálatokban a 3 hónaposnál idősebb és 11 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél a REYATAZ belsőleges porral végzett kezelés átlagos időtartama 80 hét volt. Halálesetről nem számoltak be. Ezekben a vizsgálatokban a biztonságossági profil általában hasonló volt a korábbi gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokban tapasztaltakkal. A REYATAZ belsőleges port kapó gyermekgyógyászati betegeknél leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérések az összbilirubinszint emelkedése (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3.–4. fokú; 16%) és az emelkedett amilázszint (3.–4. fokú, 33%) volt, rendszerint nem pancreas eredettel. Ezekben a vizsgálatokban emelkedett alanin-aminotranszferáz szintről gyakrabban számoltak be gyermekgyógyászati betegeknél, mint felnőtteknél.

Egyéb speciális betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben is szenvedő betegek

A napi egyszer 400 mg atazanavirrel kezelt 1151 beteg közül 177 beteg, a napi egyszer 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációjával kezelt 655 beteg közül 97 beteg szenvedett krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben. A hepatitissel fertőzött betegek között alapállapotban többen fordult elő máj transzamináz-szint emelkedés, mint azoknál a betegeknél, akiknek nem volt krónikus vírusos hepatitis fertőzése. A bilirubin-szint emelkedés gyakoriságában nem figyeltek meg különbséget a két csoport között. A hepatitis vagy a transzamináz emelkedésből adódó kezelések gyakorisága a fertőzött betegekben hasonló volt a REYATAZ-zal illetve az egyéb módon kezelt csoportban (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A REYATAZ akut túlادagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. Egészséges önkénteseknél egyszeri 1200 mg-os dózissal nem okozott kellemetlen tüneteket. Nagy adagok alkalmazása során, amelyek a gyógyszer expozíció növekedését eredményezik, sárgaság, mely az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia következménye (a májfunkciós tesztek változása nélkül) vagy a PR intervallum megnyúlása figyelhető meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A REYATAZ túlادagolás kezelésének tartalmaznia kell az általános életműködések támogatását, beleértve a vitális jelek és az elektrokardiogram (EKG) monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Amennyiben szükséges, a fel nem szívódott atazanavir eltávolítása hánytatással vagy gyomormosással elérhető. Orvosi szén is használható a fel nem szívódott gyógyszer eltávolítására. A REYATAZ túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. Mivel az atazanavir nagyrészt a májban metabolizálódik és jelentős részben fehérjéhez kötött, a gyógyszer jelentős mértékű eltávolításában a dialízis nem valószínű, hogy hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE08

Hatásmechanizmus

Az atazanavir egy HIV-1 proteáz-inhibitor (PI) azapeptid. A vegyület szelektíven gátolja a vírus Gag-Pol proteinek vírus specifikus feldolgozását a HIV-1-gyel fertőzött sejtekben, így megakadályozza az érett virionok kialakulását és a további sejtek megfertőződését.

In vitro vírusellenes aktivitás: az atazanavir HIV-1 (beleértve az összes vizsgált szubtypust (clade-t) és HIV-2 ellenes hatást mutat sejt kultúrában.

Rezisztencia

Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, egyéb antiretrovirális terápia nélkül, atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció – néha az A71V változással kombinációban – az atazanavirra legjellemzőbb rezisztencia szubsztitúció. Az atazanavir rezisztencia-szintek a 3,5-szeres és 29-szeres tartomány között voltak más proteáz-gátlók iránti fenotípusos keresztrezisztenciára utaló jel nélkül. Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, támogatott atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció nem fejlődött ki egyetlen betegnél sem kiindulási PI szubsztitúciók nélkül. N88S szubsztitúciót ritkán figyeltek meg az atazanavir kezelésre virológiai választ nem mutató betegeknél (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül). Amennyiben az N88S más proteáz szubsztitúciókkal együtt fordul elő, csökkenhet az atazanavir iránti érzékenység, klinikai vizsgálatokban az N88S önmagában nem mindig vezetett az atazanavir iránti fenotípusos rezisztencia kialakulásához és nem befolyásolta számottevően a klinikai hatékonyságot.

3. táblázat: Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (96 hetes 138 számú vizsgálat)

Gyakoriság	de novo PI szubsztitúció (n = 26) ^a
>20%	egyik sem
10-20 %	egyik sem

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

A REYATAZ/ritonavir és a lopinavir/ritonavir kezelésben részesült, virológiai választ nem mutató betegeknél öt (5/26), illetve hét (7/26) betegnél fejlődött ki az M184I/V szubsztitúció.

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, a 009, 043 és 045 számú vizsgálatokból, 100 olyan betegből származó izolátumban, akiknél az atazanavir vagy atazanavir + ritonavir, illetve atazanavir + szakvinavir terápiát virológiailag sikertelennek értékelték, atazanavir rezisztencia kialakulását állapították meg. 60 olyan betegből származó izolátumban, akiket atazanavirrel, illetve atazanavir + ritonavir kombinációjával kezeltek 18 (30%) izolátumban találtak meg az I50L fenotípust, amelyet korábban az antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél írtak le.

4. táblázat: Előzetes kezelésben részesült betegeknel jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (48 hetes 045 számú vizsgálat)

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

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

^b Tíz betegnél fordult elő atazanavir + ritonavir iránti kiindulási fenotípusos rezisztencia (fold change [FC]>5,2). Az FC érzékenységet sejtkultúrában PhenoSense™ módszerrel határozták meg a vad típusú referenciához viszonyítva (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Egyik de novo szubsztitúció (lásd 4. táblázat) sem specifikus az atazanavirre és a 045 számú vizsgálat, előzetes kezelésben részesült populációjában az atazanavir + ritonavir iránti rezisztencia újbóli felbukkanását tükrözheti.

Az antiretrovirális terápián már átesett betegek között megfigyelt rezisztencia főleg a proteáz-gátlók rezisztenciájának kialakulásában résztvevő, az előzőekben leírt jelentősebb és csekélyebb rezisztencia szubsztitúciókból tevődik össze.

Klinikai eredmények

Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek

A 138. számú, nemzetközi, randomizált, nyílt, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálatban 883, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült beteget vontak be REYATAZ (300 mg naponta egyszer) + ritonavir (100 mg naponta egyszer), illetve lopinavir (400 mg naponta kétszer) + ritonavir (100 mg naponta kétszer) kombinációs kezelésre, mindegyiket fix dózisu tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin (300/200 mg-os tabletták naponta egyszer) kezeléssel kiegészítve. A REYATAZ/ritonavir kar hasonló (nem rosszabb) antivirális aktivitást mutatott a lopinavir/ritonavir karhoz viszonyítva, a HIV-RNS < 50 kópia/ml értékekkel rendelkező betegek arányait összehasonlítva a 48. héten (5. táblázat).

A 96 hetes kezelés eredményeinek analízise alapján bizonyított az antivirális hatás tartóssága (5. táblázat).

Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 214 sejt/mm³ volt (tartomány: 2–810 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,94 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 2,6–5,88 log₁₀ kópia/ml). A REYATAZ/ritonavir karon a HIV RNS < 50 kópia/ml-rel bíró betegek arányával mérve hasonló (non-inferior) antivirális hatásosságot észleltek a 48. héten, mint a lopinavir/ritonavir karon: a REYATAZ-t/ritonavirt kapó betegek 78%-a, szemben a lopinavirt/ritonavirt kapó betegek 76%-ával (az ATV/RTV-LPV/RTV becsült különbsége: 1,7% [95%-os CI, -3,8%, 7,1%]), ahol a válaszreakció definíciója a következő volt: a megerősített virológiai válasz (Confirmed Virologic Response - CVR) NC = F, azaz a vizsgálatot nem befejező (Non-Completer - NC) = sikertelen (Failure - F).

Egy per protokoll szerinti analízisben, amelyből kizárták a vizsgálatot nem befejező betegeket (azaz azokat a betegeket, akik abbahagyták a kezelést a 48. héten történt HIV RNS értékelés előtt), valamint azokat a betegeket, akik nagymértékben eltértek a protokolltól, a HIV RNS < 50 kópia/ml-rel bíró betegek aránya a 48. héten 86% volt (338/392) a REYATAZ/ritonavir, és 89% volt (332/372) a lopinavir/ritonavir esetén (az ATV/RTV-LPV/RTV becsült különbsége: -3% [95%-os CI, -7,6%, 1,5%]).

5. táblázat: Hatékonysági eredmények a 138. számú vizsgálatban ^a

Paraméter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg naponta egyszer) n = 440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg naponta kétszer) n = 443	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS < 50 kópia/ml, %				
Összes beteg ^d	78	74	76	68
Becsült különbség [95% CI] ^d	48. hét: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. hét: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
„Per protocol” analízis ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Becsült különbség ^e [95% CI]	48. hét: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. hét: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNS < 50 kópia/ml, % kiindulási jellemzők alapján^d				
HIV RNS < 100 000 kópia/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kópia/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 sejtszám < 50 sejt/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50-100 sejt/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100-200 sejt/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 sejt/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml				
Összes beteg	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³				
Összes beteg	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm³ kiindulási jellemzők alapján				
HIV RNS < 100 000 kópia/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kópia/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 214 sejt/mm³ volt (2–810 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS szint 4,94 log₁₀ kópia/ml (2,6–5,88 log₁₀ kópia/ml tartományban).

^b REYATAZ/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^c Lopinavir/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^d Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették.

^e Per protocol analízis: a vizsgálatot be nem fejezőket és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálati protokolltól való eltérés nagyfokú volt kizárták.

^f Értékelhető betegek száma.

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

A 045. számú vizsgálat egy randomizált, multicentrikus vizsgálat, amely a következő kezeléseket hasonlította össze: REYATAZ/ritonavir (300/100 mg naponta egyszer), REYATAZ/szakvinavir (400/1200 mg naponta egyszer), és lopinavir + ritonavir (400/100 mg fix dózisú kombinációja naponta kétszer), mindegyiket tenofovir-dizoproxil-fumarát (lásd 4.5 és 4.8 pont) és egy NRTI kombinációval alkalmazva olyan betegeknél, akiknél 2 vagy több előzetes, legalább egy PI-t, NRTI-t és NNRTI-t tartalmazó kezelés virológiailag sikertelen volt. A randomizált betegeknél az előzetes antiretrovirális kezelés átlagos időtartama 138 hét volt a PI, 281 hét az NRTI és 85 hét az NNRTI kezelés esetében. Alapállapotban a betegek 34%-a PI-t és 60%-a NNRTI-t kapott. A REYATAZ + ritonavir kezelt karban 120 beteg közül 15 (13%), a lopinavir + ritonavir kezelt karban 123 beteg közül 17 (14%) betegnél állt fenn 4 vagy több L10, M46, I54, V82, I84 és L90 PI szubsztitúció. A vizsgálatban résztvevő betegek 32%-ánál fordult elő kettőnél kevesebb NRTI szubsztitúcióval rendelkező vírus törzs.

A vizsgálat elsődlegesen a HIV RNS szint változását vizsgálta az idő függvényében a kiindulási értékhez viszonyítva 48 hét alatt (6. táblázat).

6. táblázat: Hatékonysági eredmények a 48.^a és a 96. héten (045. számú vizsgálat)

Paraméter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg naponta egyszer) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg naponta kétszer) n = 123		Idő átlagolt különbség ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml						
Összes beteg	-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 RNS < 50 kópia/ml, %^f (reagáló/értékelhető)						
Összes beteg	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNS < 50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^{f, g} % (reagáló/értékelhető)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³						
Összes beteg	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 337 sejt/mm³ volt (14–1543 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,4 log₁₀ kópia/ml (2,6–5,88 log₁₀ kópia/ml).

^b ATV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^c LPV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^d Konfidencia intervallum.

^e Értékelhető betegek száma.

^f Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették. A LPV/RTV-kezelésre reagálók közül azokat a betegeket, akik a kezelést a 96. hét előtt befejezték, kizárták a 96-hetes analízisből. A betegek aránya a következő volt: HIV RNS < 400 kópia/ml az ATV/RTV-ra 53% és 43%, a LPV/RTV-ra pedig 54% és 46% a 48., illetve a 96. héten.

^g A kiválasztott szubsztitúciók az alábbi pozíciókban bekövetkező bármely változást magukban foglalták L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 és L90 (0-2, 3, 4 vagy több) kiinduláskor.

NA = Nem értelmezhető.

A 48 hetes kezelés alatt a HIV RNS-szinteknek a kiindulási értékektől való átlagos eltérései hasonlóak voltak a REYATAZ + ritonavir és a lopinavir + ritonavir karon (nem rosszabb). Ezzel megegyező eredményeket kaptak az utolsó megfigyelés alatt végrehajtott elemzési módszerrel (idő átlagolt különbség 0,11, 97,5% konfidencia intervallum [-0,15, 0,36]). A kezelés szerinti analízis alapján, a hiányzó értékeket nem számítva a < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) HIV RNS-sel rendelkező betegek aránya a REYATAZ + ritonavir karban 55% (40%), lopinavir + ritonavir karban 56% (46%) volt.

A 96 hetes kezelés alatt az átlagos HIV RNS megváltozása az alaphelyzettől a REYATAZ + ritonavir és a lopinavir + ritonavir kombinációban a vizsgált esetekben megfelelt a non-inferiority kritériumnak. Ezzel megegyező eredményt kaptak az utolsó mért értékkel történő pótlás módszere analízisével. A kezelt adatokat értékelve, a hiányzó adatokat kizárva, a betegek aránya a következő volt: < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) a REYATAZ + ritonavirra 84% (72%) a lopinavir + ritonavirra pedig 82% (72%). Fontos megjegyezni, hogy a 96 hetes analízis idején a betegek 48%-a maradt bent a vizsgálatban.

A REYATAZ + szakvinavir kezelés rosszabbnak bizonyult a lopinavir + ritonavir kezeléshez viszonyítva.

Gyermekek és serdülők

A REYATAZ kapszulával végzett gyermekgyógyászati vizsgálatok

A REYATAZ farmakokinetikai, biztonságossági, tolerálhatósági és hatásossági értékelése egy nyílt, multicentrikus AI424-020 elnevezésű, 3 hónapostól 21 éves korú betegeken végzett vizsgálat adatain

alapszik. Összességében a vizsgálatok során 182 gyermekgyógyászati beteget vizsgáltak (közülük 81 retrovírus-ellenes kezelésben korábban még nem részesült és 101 retrovírus-ellenes terápiában már részesült), akik REYATAZ-t kaptak naponta egyszer (kapszula vagy por formájában) ritonavirrel vagy anélkül, két NRTI-vel kombinálva.

A vizsgálatból származó klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az atanavir (ritonavirrel vagy anélkül történő) alkalmazását 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél alátámasszák.

A 7. táblázatban azok a hatásossági adatok szerepelnek, amelyeket annál a 6 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb, 41 gyermekgyógyászati betegnél figyeltek meg, akik a REYATAZ kapszulát ritonavirrel együtt kapták. A kezelésben korábban nem részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 344 sejt/mm³ (2–800 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,67 log₁₀ kópia/ml (3,70–5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt. A korábban kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 522 sejt/mm³ (100–1157 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,09 log₁₀ kópia/ml (3,28–5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt.

7. táblázat: Hatásossági eredmények (6-< 18 éves korú gyermekgyógyászati betegek esetén) a 48. héten (a AI424-020 vizsgálatban)

Paraméter	Korábban még nem kezelt REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 16	Korábban kezelést már kapott betegek, REYATAZ kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n = 25
HIV RNS < 50 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNS < 400 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	88 (14/16)	32 (8/25)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³		
Összes beteg	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNS < 50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^c % (reagáló/értékelhető^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket sikertelen kezelésnek vették.

^b Értékelhető betegek száma.

^c Jelentősebb PI szubsztitúciók: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; csekélyebb PI szubsztitúciók: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILT, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Beleértve a kiindulási rezisztencia adatokkal rendelkező betegeket.

NA = Nem értelmezhető.

A REYATAZ belsőleges porral végzett gyermekgyógyászati vizsgálatok

A REYATAZ belsőleges por farmakokinetikai tulajdonságainak, biztonságosságának, tolerabilitásának és a virológiai válasznak az értékelése két nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat adatain alapul.

- AI424-397 (PRINCE I): 3 hónaposnál idősebb és 6 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél
- AI424-451 (PRINCE II): 3 hónaposnál idősebb és 11 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél

Ezekben a vizsgálatokban 155 (59, korábban retrovírus elleni kezelést nem kapott, és 96, korábban retrovírus elleni kezelésben már részesült) beteg kapott naponta egyszer REYATAZ belsőleges port és ritonavirt, két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral kombinálva.

A beválasztáshoz mindkét vizsgálatban a korábban még nem kezelt betegeknek genotípusosan szenzitívnek kellett lenniük a REYATAZ-ra és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorra (NRTI), és a korábban kezelésben már részesült betegeknek a szűréskor bizonyítottan genotípusosan és fenotípusosan is szenzitívnek kellett lenniük a REYATAZ-ra és legalább két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorra. A retrovírus ellenes szereknek csak *in utero* vagy intrapartum kitett betegeket korábban még nem kezeltnek tekintették. A vizsgálatba történő beválogatás előtt bármikor REYATAZ-t vagy REYATAZ-t/ritonavir-t kapott betegeket, vagy azokat a betegeket, akiknek az anamnézisben két vagy több proteáz-inhibitorra adott terápiás sikertelenség szerepelt, vagy akik rezisztensek voltak a proteáz-inhibitorokra, vagy akiknél igazoltan fennálló kardialis rendellenességek voltak jelen, kizárták a vizsgálatokból. A proteáz-inhibitor rezisztenciát a következőképpen határozták meg: genotípusos rezisztencia az atazanavirra vagy a helyileg alkalmazott NRTI váz bármelyik összetevőjére, a következő ismérvek alapján: 1) bármely jelentős mutáció: I50L, I84V, N88S és 2) a következő kisebb vagy kereszt-rezisztens mutációk ≥ 2 értéke esetén: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

A 48. héten 134, REYATAZ belsőleges por mellett ritonavirt kapott, 3 hónaposnál idősebb és 11 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegnél értékelték a hatásosságot. Ezek az adatok a 8. táblázatban kerülnek bemutatásra. A korábban még nem kezelt gyermekgyógyászati betegeknél az átlagos kiindulási CD4 sejtszám a 930 sejt/mm³ volt (tartomány: 46–2291 sejt/mm³) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,81 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 3,4–5,9 log₁₀ kópia/ml). A korábban már kezelt gyermekgyógyászati betegeknél az átlagos kiindulási CD4 sejtszám az 1441 sejt/mm³ volt (tartomány: 84–5703 sejt/mm³) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,67 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 2,0–5,9 log₁₀ kópia/ml).

8. táblázat: A belsőleges por hatásossági eredményei (legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek) a 48. héten (AI424-397- és AI424-451-vizsgálat)

Paraméter	Korábban még nem kezelt REYATAZ por/ritonavir n = 52	Korábban kezelésben már részesült, REYATAZ por/ritonavir n = 82
HIV RNS < 50 kópia/ml, %^a		
legalább 5 kg - < 10 kg (REYATAZ 150 és 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
legalább 10 kg - < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
legalább 15 kg - < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
legalább 25 kg - < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV RNS < 400 kópia/ml, %^a		
legalább 5 kg - < 10 kg (REYATAZ 150 és 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
legalább 10 kg - < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
legalább 15 kg - < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
legalább 25 kg - < 35 kg	-	50,0 (1/2)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³		
legalább 5 kg - < 10 kg (REYATAZ 150 és 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
legalább 10 kg - < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
legalább 15 kg - < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
legalább 25 kg - < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Intent-to-treat analízis, melynek során a hiányzó értékeket sikertelen kezelésnek vették.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: HIV-fertőzött betegeken (n = 33, kombinált vizsgálatok során) ismételt dóziszú 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg REYATAZ adagolását követően (naponta egyszer, étkezés mellett), az

atazanavir mértani átlag (CV%) C_{max} értéke 4466 ng/ml (42%) volt kb. 2,5 órával a C_{max} elérése előtt. A mértani átlag (CV%) az atazanavir C_{min} és AUC értékére vonatkozóan 654 ng/ml (76%), illetve 44185 ng•h/ml (51%) volt.

Ételek hatása: a REYATAZ és ritonavir kombináció táplálékkal való együttes alkalmazása az atazanavir biohasznosulását optimalizálja. Egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg REYATAZ alkalmazása, könnyű étkezés mellett az AUC 33%-os és a C_{max} , valamint a 24-órás atazanavir-koncentráció 40%-os emelkedését eredményezte az éhgyomri állapothoz viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezéssel való együttes alkalmazás nem befolyásolta az atazanavir AUC értékét az éhgyomri állapothoz képest, és a C_{max} értékének eltérése 11%-on belül volt az éhgyomri értékekhez viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezést követően a 24-órás atazanavir-koncentráció kb. 33%-kal emelkedett a késleltetett felszívódás következtében; a medián T_{max} 2 órától 5 órára nőtt. A ritonavirrel kombinált REYATAZ akár könnyű étkezés mellett, vagy magas zsírtartalmú étkezés során történő adagolásakor az AUC és a C_{max} érték variabilitási koefficiense kb. 25%-kal csökkent az éhgyomri állapothoz képest. A biológiai hasznosíthatóság fokozása és a variabilitás csökkentése érdekében a REYATAZ-t étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás: az atazanavir 100 és 10 000 ng/ml közötti koncentráció tartományban kb. 86%-ban kötődik a humán szérum proteinekhez. Az atazanavir mind az alfa-1-acid glycoprotein-hez (AAG), mind az albuminhoz hasonló mértékben kötődik (89% és 86%, 1000 ng/ml koncentrációnál). Egy HIV-fertőzött betegeken végzett ismételt dózisú vizsgálatban, amelyben a kezelést napi egyszeri 400 mg atazanavirrel végezték, könnyű étkezés mellett, 12 héten keresztül, az atazanavir kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban és az ondóban is.

Biotranszformáció: emberben és *in vitro* humán máj mikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az atazanavir metabolizmusát elsődlegesen a CYP3A4-izoenzim végzi oxidált metabolitokká. A metabolitok ezután az epébe választódnak ki szabad vagy glucuronidált metabolitok formájában. További kevésbé jelentős metabolizmus az N-dealkilálás és a hidrolízis. Az atazanavir két kevésbé jelentős metabolitját a vérből kimutatták. Egyik metabolit sem mutatott *in vitro* vírusellenes aktivitást.

Elimináció: egyszeri adag 400 mg ^{14}C -atazanavir bevétele után az összradioaktivitás 79%-a a székletben és 13%-a a vizeletben volt kimutatható. A gyógyszer széklettel és vizelettel változatlan formában ürülő mennyisége kb. 20% és 7% volt. A vizelettel változatlan formában történő kiválasztás átlagértéke 7% volt napi egyszeri, 800 mg gyógyszer 2 hetes adagolását követően. HIV-fertőzött felnőtt betegeknél (n = 33, kombinált vizsgálatok során) az atazanavir átlagos féleletideje egy adagolási intervallumon belül 12 óra volt az egyensúlyi állapotban, könnyű étkezés mellett, napi egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg-os adag bevitelét követően.

Linearitás/nem-linearitás: Az atazanavir farmakokinetikáját egészséges felnőtt önkénteseken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták; jelentős különbség volt megfigyelhető a két csoport között. Az atazanavir farmakokinetikája nem lineáris.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás: egészséges egyéneknél a gyógyszer adag kb. 7%-a ürült változatlan formában a vesén keresztül. A REYATAZ és ritonavir kombinációjáról nincsenek farmakokinetikai adatok veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ismételt dózisú, napi egyszeri 400 mg REYATAZ (ritonavir nélküli) alkalmazását vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő, felnőtt betegeknél (n = 20), beleértve azokat is, akik hemodialízisben részesültek. Habár ennek a vizsgálatnak voltak korlátai (pl. a nem kötött-gyógyszerkoncentrációkat nem vizsgálták), az eredmények azt sugallják, hogy az atazanavir farmakokinetikai paraméterei a normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a hemodialízisben részesülő betegeknél 30-50%-kal csökkentek. A csökkenés mechanizmusa nem ismert (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás: az atazanavir metabolizmusa és kiválasztása elsődlegesen a májban történik. A májkárosodás hatását az atazanavir farmakokinetikájára vonatkozóan még nem vizsgálták egy 300 mg-os atazanavir dózis ritonavirrel kombinált alkalmazását követően. Az atazanavir

koncentrációja ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazva várhatóan emelkedik olyan betegeknél, akiknek májkárosodása mérsékelt vagy súlyos (lásd 4.2, 4.3, és 4.4 pont).

Életkor/Nem: az atazanavir farmakokinetikáját 59 egészséges férfin és nőn vizsgálták (29 fiatalabb, 30 idősebb). Nem volt jelentős farmakokinetikai különbség az életkor vagy a nem alapján.

Rassz: fázis II klinikai vizsgálatokból származó minták farmakokinetikai elemzése nem mutatta ki, hogy a rassz befolyásolta volna az atazanavir farmakokinetikáját.

Terhesség:

A REYATAZ kapszulát és ritonavirt szedő HIV-fertőzött terhes nőktől származó farmakokinetikai adatok a 9. táblázatban kerülnek bemutatásra.

9. táblázat: A ritonavirrel együtt alkalmazott atazanavir egyensúlyi farmakokinetikája HIV-fertőzött terhes nőknél, étkezés után

Farmakokinetikai paraméter	300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir		
	2. trimeszter (n = 9)	3. trimeszter (n = 20)	Szülés után ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Mértani (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Mértani (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Mértani (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Az atazanavir csúcskoncentrációja és AUC-értéke az eredmények alapján kb. 26–40%-kal magasabb a szülés utáni időszakban (4–12 hét), mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknél utólagosan megfigyelt értékek. Az atazanavir völgykoncentrációja kb. 2-szer magasabb volt a szülés utáni időszakban, mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknél utólagosan megfigyelt értékek.

^b A C_{min} a 24 órával az adag bevétele után mért koncentráció.

Gyermekek és serdülők

A testtömegre történő normalizálás esetén megfigyelhető egy a nagyobb clearance irányába mutató tendencia a fiatalabb gyermekeknél. Ennek eredményeképpen nagyobb csúcs/völgy arányokat figyeltek meg, ugyanakkor a geometriai átlag atazanavir-expozíciók (C_{min}, C_{max} és AUC) a gyermekgyógyászati betegeknél várhatóan hasonlóak a felnőtteknél megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekben, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban az atazanavirrel összefüggésbe hozható elváltozások általában a májra korlátozódtak és rendszerint enyhe vagy közepes fokú szérumbilirubin-szint és májenzim emelkedést, hepatocellularis vakuolizációt és hypertrophiát és kizárólag nőstény egerekben májsejt nekrozist találtak. Egerekben (hímek), patkányokban és kutyákban az atazanavir szisztémás hatásai olyan dózisonál, amelyek májváltozásokat idéztek elő, hasonlóak voltak az emberben, napi egyszeri 400 mg dózis beadását követően megfigyelhez. A nőstény egerekben létrejövő májsejt nekrozis olyan adag mellett alakult ki, amely 12-szeresen meghaladja a normál humán 400 mg-os adagot. A szérumbilirubin- és glükóz szint kissé vagy enyhén emelkedett patkányokban, de egerekben és kutyákban nem.

In vitro vizsgálatokban a klónozott humán cardialis kálium-csatorna, a hERG a humán C_{max} értéknél mért szabad gyógyszer koncentráció harmincszorosának megfelelő atazanavir koncentrációnál (30 µM) 15%-kal gátlódott. Az atazanavir hasonló koncentrációja 13%-kal növelte meg az akciós potenciál időtartamát (APD₉₀) Purkinje rostokon nyulakban végzett vizsgálatban. EKG eltéréseket (sinus bradycardia, PR intervallum megnyúlása, QT intervallum megnyúlása, QRS komplexum kiszélesedése) csak egy kutyákon végzett, kezdeti, 2 hetes per os toxicitási vizsgálat során figyeltek meg. További 9 hónapos per os toxicitási vizsgálatokban nem tapasztaltak gyógyszerrel kapcsolatos EKG eltéréseket. Ezen preklinikai adatok klinikai jelentősége nem ismert. A lehetséges, embereknél

jelentkező kardiális hatásokat nem lehet kizárni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A PR intervallum megnyúlásának lehetőségét figyelembe kell venni túladagolások esetén (lásd 4.9 pont).

Patkányokon végzett termékenységi és korai magzati fejlődési vizsgálatok során az atazanavir megváltoztatta a nemi ciklust, de nem befolyásolta a párosodást és a termékenységet. Teratogén hatás sem patkányokban, sem nyulakban nem volt megfigyelhető olyan adag alkalmazásakor, amely az anyára már toxikus volt. Vemhes nyulak halott vagy haldokló magzatain a gyomor és a belek nagyfokú károsodását figyelték meg olyan adagok esetén, amelyek 2–4-szeresen haladták meg a magzati fejlődési vizsgálatban alkalmazott maximális adagot. Patkányokban a pre- és postnatalis fejlődés vizsgálata során az atazanavir átmeneti súlycsökkenést okozott az utódoknál, ha az anya toxikus adagot kapott. Az atazanavir szisztémás expozíciója olyan dózisoknál, amely az anyánál toxicitást eredményezett körülbelül megegyezett vagy kissé magasabb volt az embernél napi egyszeri 400 mg-os dózis alkalmazásakor megfigyelthez.

Az atazanavir az Ames tesztben negatív volt, de *in vitro* kromoszóma rendellenességet okozott metabolikus aktiváció jelentében, illetve annak hiányában is. *In vivo* vizsgálatokban patkányokban az atazanavir nem okozott mikronucleusokat a csontvelőben, DNS károsodást a duodenumban, illetve soron kívüli DNS repair-t a májban figyelték meg olyan plazma és szöveti koncentrációnál, amely meghaladta az *in vitro* clastogen adagot.

Egerekben és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok során a jóindulatú májadenómák előfordulásának növekedését figyelték meg kizárólag nőstény egerekben. A jóindulatú májadenóma gyakoribb előfordulása nőstény egerekben valószínűleg másodlagos volt a citotoxikus májkárosodás mellett, amely májsejt nekrozis formájában manifesztálódott és úgy tartják, hogy a humán terápiában alkalmazott dózisoknál nincs jelentősége. Hím egerekben és patkányokban nem volt karcinogen.

Az atazanavir egy *in vitro* irritáció vizsgálat során a marhák corneájának homályosságát fokozta, amely jelzi, hogy szemmel történő közvetlen kontaktus esetén irritáló hatású lehet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Aszpartám (E951)
Szacharóz
Narancs vanília aroma

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Étellel vagy itallal történő összekeverés után a keverék legfeljebb 30 °C-on, maximum egy órán át tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A REYATAZ belsőlegesen por az eredeti tasakban tárolandó, és a felhasználásig nem szabad felbontani.

A gyógyszer összekeverés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poliészter film/Alumínium/Polietilén szigetelő film tasak.

30 tasak dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások:

A dózist és a szükséges REYATAZ belsőleges port tartalmazó tasakok számát a testtömeg alapján kell meghatározni (lásd 4.2 pont).

1. Az összekeverés előtt a tasakot kissé meg kell ütögetni, hogy a por összegyűljön az aljában. Egy tiszta ollóval minden egyes tasakot fel kell vágni a pontozott vonal mentén.
2. Az alább felsorolt, megfelelő lehetőségek közül kell választani a folyékony csecsemőtápszerrel, itallal vagy étellel történő összekeverés és beadás közül. Nagyobb térfogatú vagy mennyiségű folyékony csecsemőtápszer, ital vagy étel alkalmazható az adagoláshoz. Gondoskodni kell arról, hogy a beteg megegye vagy megigya az összes csecsemőtápszert, italt vagy ételt.
 - A: A javasolt számú REYATAZ belsőleges port tartalmazó tasak folyékony csecsemőtápszerrel egy kis gyógyszeres csészében vagy egy kis tartályban történő összekeveréshez és egy, a gyógyszerésztől beszerezhető szájfecskendővel történő beadásához:
 - Egy kanállal össze kell keverni a megfelelő számú tasak (a csecsemő testtömegétől függően 4 vagy 5 tasak) tartalmát 10 ml, elkészített folyékony csecsemőtápszerrel egy gyógyszeres csészében vagy egy kis tartályban. A keverék teljes mennyiségét fel kell szívni egy szájfecskendőbe, és be kell adni a csecsemő szájüregének jobb vagy bal oldalába. A csészében vagy a tartályban maradt REYATAZ belsőleges por kiöblítéséhez újabb 10 ml-nyi tápszert kell beleönteni a gyógyszeres csészébe vagy kis tartályba. A megmaradt keveréket fel kell szívni a szájfecskendőbe, és be kell adni a csecsemő szájüregének jobb vagy bal oldalába.
 - B: A javasolt számú REYATAZ belsőleges port tartalmazó tasak itallal, például tejjel vagy vízzel egy kis ivópohárban történő összekeveréshez:
 - Egy kanállal össze kell keverni a tasakok tartalmát 30 ml itallal. A gyermeknek meg kell innia a keveréket. A pohár alapos kiöblítéséhez további 15 ml italt kell beleönteni az ivópohárba, és a tartalmát összekeverni. A gyermeknek a teljes maradék keveréket meg kell innia.
 - Víz használatakor ugyanabban az időben ételt is kell fogyasztani.
 - C: A javasolt számú REYATAZ belsőleges port tartalmazó tasak étellel, például almaszósszal vagy joghurttal egy kis tartályban történő összekeveréshez:
 - Egy evőkanál ételt kell használni a tasakok tartalmának összekeveréséhez. A keveréket meg kell etetni a csecsemővel vagy a fiatal gyermekkel. A tartályban lévő por teljes beadásához egy újabb evőkanálnyi ételt kell beletenni a kis tartályba, és a tartalmát összekeverni. A teljes maradék keveréket meg kell etetni a gyermekkel.
3. A REYATAZ belsőleges por (folyékony csecsemőtápszerben, italban vagy ételben) összekevert teljes adagját az elkészítést követő egy órán belül be kell adni (a keverék ezalatt az időszak alatt a helyiségben hagyható, legfeljebb 30 °C-on).
4. A keverék teljes mennyiségének elfogyasztása után további csecsemőtápszer, ital vagy étel is adható.
5. A ritonavirt közvetlenül a REYATAZ por beadása után be kell adni.

A REYATAZ belsőleges por elkészítésére és alkalmazására vonatkozó további részleteket lásd a betegtájékoztató *Az alkalmazásra vonatkozó utasítások* pontjában.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/267/012

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. február 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

▪ Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

▪ Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKESZÖVEG (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS KISZERELÉSSEN) ÉS TARTÁLY CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 100 mg kemény kapszula
atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (bővebb információért lásd a mellékelt betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Doboz és címkeszöveg tartály kiszerelés (1 tartály): 60 kemény kapszula

Buborékcsoomagolás kiszerelés: 60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartály kiszerelés:

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Buboréksomagolás kiszerelés:

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tartály kiszerelés

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/001

Buboréksomagolás kiszerelés:

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz REYATAZ 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 100 mg kemény kapszula
atazanavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKESZÖVEG (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS KISZERELÉSSEN) ÉS TARTÁLY CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 150 mg kemény kapszula
atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (bővebb információért lásd a mellékelt betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Doboz és címkeszöveg tartály kiszerelés (1 tartály): 60 kemény kapszula

Buborékcsoomagolás kiszerelés: 60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartály kiszerelés:

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Buboréksomagolás kiszerelés:

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tartály kiszerelés

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/003

Buboréksomagolás kiszerelés:

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz REYATAZ 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 150 mg kemény kapszula
atazanavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKESZÖVEG (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS KISZERELÉSSEN) ÉS TARTÁLY CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 200 mg kemény kapszula
atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (bővebb információért lásd a mellékelt betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Doboz tartály kiszerelés (1 tartály): 60 kemény kapszula

Doboz tartály kiszerelés: (3 tartály): 3 × 60 kemény kapszula (három 60 db kemény kapszulát tartalmazó tartály)

Címkeszöveg tartály kiszerelés: 60 kemény kapszula

Buboréksomagolás kiszerelés 60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájjon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartály kiszerelés

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Buboréksomagolás kiszerelés

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tartály kiszerelés

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/005

3 × 60 kemény kapszula: EU/1/03/267/011

Buboréksomagolás kiszerelés:

60 kemény kapszula: EU/1/03/267/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz REYATAZ 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 200 mg kemény kapszula
atazanavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKESZÖVEG (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS KISZERELÉSSEN) ÉS TARTÁLY CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 300 mg kemény kapszula
atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktózt tartalmaz (bővebb információért lásd a mellékelt betegájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Doboz tartály kiszerelés (1 tartály): 30 kemény kapszula

Doboz tartály kiszerelés: (3 tartály): 3 × 30 db kemény kapszula (három 30 db kemény kapszulát tartalmazó tartály)

Címkeszöveg tartály kiszerelés : 30 kemény kapszula

Buborékcsoomagolás kiszerelés: 30 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartály kiszerelés

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Buboréksomagolás kiszerelés

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tartály kiszerelés

30 kemény kapszula: EU/1/03/267/008

3 × 30 db kemény kapszula: EU/1/03/267/010

Buboréksomagolás kiszerelés:

30 kemény kapszula: EU/1/03/267/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz: REYATAZ 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 300 mg kemény kapszula
atazanavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

REYATAZ 50 mg belsőleges por
atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg atazanavir (szulfát formájában) tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartámot és szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges por
30 tasak

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/267/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz: REYATAZ 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

REYATAZ 50 mg BELSŐLEGES POR - FÓLIA TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

REYATAZ 50 mg belsőleges por
atazanavir
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

REYATAZ 100 mg kemény kapszula atazanavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A REYATAZ egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így a REYATAZ csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

A REYATAZ kapszula felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén alkalmazható. Kezelőorvosa REYATAZ-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. A REYATAZ-t általában egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt használják. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy a REYATAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt

Ne szedje a REYATAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a REYATAZ-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimozyd (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin,

- dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prostatata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- apalutamid (prostatatarák kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot REYATAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafilt szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REYATAZ nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk a REYATAZ szedése előtt vagy alatt. A REYATAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

- ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved
- ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)
- ha A vagy B típusú vérbetegsége van
- ha művesekezelésre van szüksége.

A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

REYATAZ-t szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladással járó jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzések kivételével autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérrellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult REYATAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

A REYATAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. A REYATAZ-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A REYATAZ 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ

A REYATAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje a REYATAZ-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet a REYATAZ-zal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed a REYATAZ mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, amely a gyomorsav termeléssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával a REYATAZ beszedése előtt vagy a REYATAZ beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (asztma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és sziolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozrel, prazugrel és tikagrelor (a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- enkorafenib, ivozidenib és irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- elagolix (gonadotropin-fel szabadító hormon receptor gátlók, amelyeket az endometriózis okozta súlyos fájdalom kezelésére alkalmaznak)
- fosztamatinib (krónikus immuntrombocitopénia kezelésére alkalmazzák)

- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábítószer függőség és fájdalom kezelésére)
- kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód; beleértve a dexametazont).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet a REYATAZ-zal szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha inhalációs vagy nazális (orrban alkalmazott) kortikoszteroidot használ, beleértve a flutikazont vagy a budezonidot (allergiás tünetek vagy asztma kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az ital hatása a REYATAZ-ra

Fontos, hogy a REYATAZ-t étkezés (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) közben vegye be, mert ezzel elősegíti a gyógyszer felszívódását a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A REYATAZ hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. A REYATAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A REYATAZ laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor, más néven laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Felnőtteknek a REYATAZ kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben, egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja a REYATAZ adagját a HIV-ellenes kezelés függvényében.

6-< 18 éves korú gyermekek számára: a megfelelő adagolást gyermeke kezelőorvosa fogja megállapítani a gyermek testtömege alapján. A REYATAZ kapszula gyermek-adagját a testtömeg alapján számolják, ahogy azt az alábbi táblázat mutatja. Naponta egyszer, étkezés közben, 100 mg ritonavirrel kell bevenni:

Testtömeg (kg)	REYATAZ napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-< 35	200	100
legalább 35	300	100

*Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat használható.

A REYATAZ belsőleges por formájában is kapható, legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A belsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Nincsen adagolási javaslat a REYATAZ-ra 3 hónapnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetén.

A REYATAZ kapszulát étellel (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni. **Ne nyissa fel a kapszulát!**

Ha az előírtnál több REYATAZ-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok REYATAZ-t vesz be.

Ha az előírtnál véletlenül több REYATAZ kapszulát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni a REYATAZ-t

Amennyiben kihagyott egy adagot, úgy pótolja azt, amilyen hamar csak lehet étkezés közben, majd az előírt időben vegye be a következő adagot! Amennyiben már majdnem a következő adag bevétele következne, akkor ne vegye be az elfelejtett adagot! Várjon és vegye be a következő adagot az előírt időben! **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!**

Ha idő előtt abbahagyja a REYATAZ szedését

Ne hagyja abba a REYATAZ szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat a REYATAZ okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

- Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön REYATAZ-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba a REYATAZ szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.
- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tünetei lehetnek.
- Ritkán májbetegség fordulhat elő. A REYATAZ elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tünete közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.
- A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tünete alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

A REYATAZ-zal kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás
- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztes), szédülés, aluszékonyosság (álmoság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnóe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyalvákahártya gyulladása), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, ajaksömör), érzékszervi zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajelvékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrófia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)

- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatoszplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, a dobozon vagy a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REYATAZ?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. 100 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát. A kapszula-tok és a festék tartalma: zselatin, sellak, ammónium-hidroxid, szimetikon, propilén-glikol, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171).

Milyen a REYATAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A REYATAZ 100 mg-os kapszula 100 mg atazanavirt tartalmaz kapszulánként.

A kapszula átlátszatlan kék és fehér színű. Fehér és kék színű festékekkel jelölt, egyik oldalon „BMS 100 mg”, a másik oldalon „3623” jelzéssel.

A REYATAZ 100 mg kemény kapszula tartályban (60 kapszula) kerül forgalomba.

A REYATAZ 100 mg kemény kapszula buborékcsomagolásban (60 kapszula) is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba minden országban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

REYATAZ 150 mg kemény kapszula atazanavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A REYATAZ egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így a REYATAZ csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

A REYATAZ kapszula felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén alkalmazható. Kezelőorvosa REYATAZ-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. A REYATAZ-t általában egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt használják. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy a REYATAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt

Ne szedje a REYATAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a REYATAZ-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimozyd (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin,

- dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prosztata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- apalutamid (prosztatárak kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot REYATAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafilt szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REYATAZ nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk a REYATAZ szedése előtt vagy alatt. A REYATAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

- ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved
- ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)
- ha A vagy B típusú vérbetegsége van
- ha művesekezelésre van szüksége.

A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

REYATAZ-t szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásozó jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérrellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult REYATAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

A REYATAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. A REYATAZ-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A REYATAZ 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ

A REYATAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje a REYATAZ-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet a REYATAZ-zal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed a REYATAZ mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, amely a gyomorsav termeléssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával a REYATAZ beszedése előtt vagy a REYATAZ beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (asztma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és szirolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozrel, prazugrel és tikagrelor (a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- enkorafenib, ivozidenib és irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- elagolix (gonadotropin-fel szabadító hormon receptor gátlók, amelyeket az endometriózis okozta súlyos fájdalom kezelésére alkalmaznak)
- fosztamatinib (krónikus immuntrombocitopénia kezelésére alkalmazzák)

- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábítószer függőség és fájdalom kezelésére)
- kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód; beleértve a dexametazont).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet a REYATAZ-zal szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha inhalációs vagy nazális (orrban alkalmazott) kortikoszteroidot használ, beleértve a flutikazont vagy a budezonidot (allergiás tünetek vagy asztma kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az ital hatása a REYATAZ-ra

Fontos, hogy a REYATAZ-t étkezés (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) közben vegye be, mert ezzel elősegíti a gyógyszer felszívódását a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A REYATAZ hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. A REYATAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A REYATAZ laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor, más néven laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Felnőtteknek a REYATAZ kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben, egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja a REYATAZ adagját a HIV-ellenes kezelés függvényében.

6-< 18 éves korú gyermekek számára: a megfelelő adagolást gyermeke kezelőorvosa fogja megállapítani a gyermek testtömege alapján. A REYATAZ kapszula gyermek-adagját a testtömeg alapján számolják, ahogy azt az alábbi táblázat mutatja. Naponta egyszer, étkezés közben, 100 mg ritonavirrel kell bevenni:

Testtömeg (kg)	REYATAZ napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-< 35	200	100
legalább 35	300	100

*Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat használható.

A REYATAZ belsőleges por formájában is kapható, legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A belsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Nincsen adagolási javaslat a REYATAZ-ra 3 hónapnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetén.

A REYATAZ kapszulát étellel (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni. **Ne nyissa fel a kapszulát!**

Ha az előírtnál több REYATAZ-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok REYATAZ-t vesz be.

Ha az előírtnál véletlenül több REYATAZ kapszulát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni a REYATAZ-t

Amennyiben kihagyott egy adagot, úgy pótolja azt, amilyen hamar csak lehet étkezés közben, majd az előírt időben vegye be a következő adagot! Amennyiben már majdnem a következő adag bevétele következne, akkor ne vegye be az elfelejtett adagot! Várjon és vegye be a következő adagot az előírt időben! **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!**

Ha idő előtt abbahagyja a REYATAZ szedését

Ne hagyja abba a REYATAZ szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat a REYATAZ okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

- Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön REYATAZ-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba a REYATAZ szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.
- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tünetei lehetnek.
- Ritkán májbetegség fordulhat elő. A REYATAZ elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tünete közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.
- A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tünete alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

A REYATAZ-zal kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás
- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztes), szédülés, aluszékonyosság (álmoság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnoe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladása), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, ajaksömör), érzékszervi zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajelvékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrofia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)

- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatosplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, a dobozon vagy a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REYATAZ?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. 150 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát. A kapszula-tok és a festék tartalma: zselatin, sellak, ammónium-hidroxid, szimetikon, propilén-glikol, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171).

Milyen a REYATAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A REYATAZ 150 mg-os kapszula 150 mg atazanavirt tartalmaz kapszulánként.

A kapszula átlátszatlan kék és kobaltnégy színű. Fehér és kék színű festékkel jelölt, egyik oldalon „BMS 150 mg”, a másik oldalon „3624” jelzéssel.

A REYATAZ 150 mg kemény kapszula tartályban (60 kapszula) kerül forgalomba.

A REYATAZ 150 mg kemény kapszula buborékcsoomagolásban (60 kapszula) is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba minden országban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

REYATAZ 200 mg kemény kapszula atazanavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A REYATAZ egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így a REYATAZ csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

A REYATAZ kapszula felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén alkalmazható. Kezelőorvosa REYATAZ-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. A REYATAZ-t általában egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt használják. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy a REYATAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt

Ne szedje a REYATAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a REYATAZ-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimozyd (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin,

- dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prosztata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- apalutamid (prosztatárak kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot REYATAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafilt szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REYATAZ nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk a REYATAZ szedése előtt vagy alatt. A REYATAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

- ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved
- ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)
- ha A vagy B típusú vérbetegsége van
- ha művesekezelésre van szüksége.

A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

REYATAZ-t szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásozó jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérrellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult REYATAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

A REYATAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. A REYATAZ-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A REYATAZ 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ

A REYATAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje a REYATAZ-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet a REYATAZ-zal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed a REYATAZ mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, amely a gyomorsav termeléssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával a REYATAZ beszedése előtt vagy a REYATAZ beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (asztma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és sziolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozrel, prazugrel és tikagrelor (a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- enkorafenib, ivozidenib és irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- elagolix (gonadotropin-fel szabadító hormon receptor gátlók, amelyeket az endometriózis okozta súlyos fájdalom kezelésére alkalmaznak)
- fosztamatinib (krónikus immuntrombocitopénia kezelésére alkalmazzák)

- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábítószer függőség és fájdalom kezelésére)
- kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód; beleértve a dexametazont).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet a REYATAZ-zal szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha inhalációs vagy nazális (orrban alkalmazott) kortikoszteroidot használ, beleértve a flutikazont vagy a budezonidot (allergiás tünetek vagy asztma kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az ital hatása a REYATAZ-ra

Fontos, hogy a REYATAZ-t étkezés (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) közben vegye be, mert ezzel elősegíti a gyógyszer felszívódását a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A REYATAZ hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. A REYATAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A REYATAZ laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor, más néven laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Felnőtteknek a REYATAZ kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben, egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja a REYATAZ adagját a HIV-ellenes kezelés függvényében.

6-< 18 éves korú gyermekek számára: a megfelelő adagolást gyermeke kezelőorvosa fogja megállapítani a gyermek testtömege alapján. A REYATAZ kapszula gyermek-adagját a testtömeg alapján számolják, ahogy azt az alábbi táblázat mutatja. Naponta egyszer, étkezés közben, 100 mg ritonavirrel kell bevenni:

Testtömeg (kg)	REYATAZ napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-< 35	200	100
legalább 35	300	100

*Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat használható.

A REYATAZ belsőleges por formájában is kapható, legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A belsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Nincsen adagolási javaslat a REYATAZ-ra 3 hónapnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetén.

A REYATAZ kapszulát étellel (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni. **Ne nyissa fel a kapszulát!**

Ha az előírtnál több REYATAZ-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok REYATAZ-t vesz be.

Ha az előírtnál véletlenül több REYATAZ kapszulát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni a REYATAZ-t

Amennyiben kihagyott egy adagot, úgy pótolja azt, amilyen hamar csak lehet étkezés közben, majd az előírt időben vegye be a következő adagot! Amennyiben már majdnem a következő adag bevétele következne, akkor ne vegye be az elfelejtett adagot! Várjon és vegye be a következő adagot az előírt időben! **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!**

Ha idő előtt abbahagyja a REYATAZ szedését

Ne hagyja abba a REYATAZ szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat a REYATAZ okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

- Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön REYATAZ-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba a REYATAZ szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.
- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tünetei lehetnek.
- Ritkán májbetegség fordulhat elő. A REYATAZ elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tünete közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.
- A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tünete alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

A REYATAZ-zal kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás
- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztes), szédülés, aluszékonyosság (álmoság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnoe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladása), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, ajaksömör), érzékszervi zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajelvékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrófia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)

- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatosplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, a dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REYATAZ?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. 200 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát. A kapszula-tok és a festék tartalma: zselatin, sellak, ammónium-hidroxid, szimetikon, propilén-glikol, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171).

Milyen a REYATAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A REYATAZ 200 mg-os kapszula 200 mg atazanavirt tartalmaz kapszulánként.

A kapszula átlátszatlan kék színű. Fehér színű festékkel jelölt, egyik oldalon „BMS 200 mg”, a másik oldalon „3631” jelzéssel.

A REYATAZ 200 mg kemény kapszula tartályban (60 kapszula) kerül forgalomba. Egy vagy három 60 db kemény kapszulát tartalmazó tartály dobozban.

A REYATAZ 200 mg kemény kapszula buboréksomagolásban (60 kapszula) is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba minden országban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

REYATAZ 300 mg kemény kapszula atazanavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A REYATAZ egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így a REYATAZ csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

A REYATAZ kapszula felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén alkalmazható. Kezelőorvosa REYATAZ-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. A REYATAZ-t általában egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt használják. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy a REYATAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt

Ne szedje a REYATAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a REYATAZ-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vénynélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimozyd (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin,

- dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prostatata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- apalutamid (prosztaták kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot REYATAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafil szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REYATAZ nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk a REYATAZ szedése előtt vagy alatt. A REYATAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

- ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved
- ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)
- ha A vagy B típusú vérbetegsége van
- ha művesekezésre van szüksége.

A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

REYATAZ-t szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladási jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérrellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult REYATAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

A REYATAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. A REYATAZ-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A REYATAZ 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ

A REYATAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje a REYATAZ-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet a REYATAZ-zal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- szildenafilfil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed a REYATAZ mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, amely a gyomorsav termeléssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával a REYATAZ beszedése előtt vagy a REYATAZ beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (asztma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és sziolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozrel, prazugrel és tikagrelor (a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- enkorafenib, ivozidenib és irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- elagolix (gonadotropin-fel szabadító hormon receptor gátlók, amelyeket az endometriózis okozta súlyos fájdalom kezelésére alkalmaznak)
- fosztamatinib (krónikus immuntrombocitopénia kezelésére alkalmazzák)

- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábítószer függőség és fájdalom kezelésére)
- kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód; beleértve a dexametazont).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet a REYATAZ-zal szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha inhalációs vagy nazális (orrban alkalmazott) kortikoszteroidot használ, beleértve a flutikazont vagy a budezonidot (allergiás tünetek vagy asztma kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az ital hatása a REYATAZ-ra

Fontos, hogy a REYATAZ-t étkezés (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) közben vegye be, mert ezzel elősegíti a gyógyszer felszívódását a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A REYATAZ hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. A REYATAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A REYATAZ laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor, más néven laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Felnőtteknek a REYATAZ kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben, egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja a REYATAZ adagját a HIV-ellenes kezelés függvényében.

6-< 18 éves korú gyermekek számára: a megfelelő adagolást gyermeke kezelőorvosa fogja megállapítani a gyermek testtömege alapján. A REYATAZ kapszula gyermek-adagját a testtömeg alapján számolják, ahogy azt az alábbi táblázat mutatja. Naponta egyszer, étkezés közben, 100 mg ritonavirrel kell bevenni:

Testtömeg (kg)	REYATAZ napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-< 35	200	100
legalább 35	300	100

*Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat használható.

A REYATAZ belsőleges por formájában is kapható, legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A belsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Nincsen adagolási javaslat a REYATAZ-ra 3 hónapnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetén.

A REYATAZ kapszulát étellel (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni. **Ne nyissa fel a kapszulát!**

Ha az előírtnál több REYATAZ-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok REYATAZ-t vesz be.

Ha az előírtnál véletlenül több REYATAZ kapszulát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni a REYATAZ-t

Amennyiben kihagyott egy adagot, úgy pótolja azt, amilyen hamar csak lehet étkezés közben, majd az előírt időben vegye be a következő adagot! Amennyiben már majdnem a következő adag bevétele következne, akkor ne vegye be az elfelejtett adagot! Várjon és vegye be a következő adagot az előírt időben! **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!**

Ha idő előtt abbahagyja a REYATAZ szedését

Ne hagyja abba a REYATAZ szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat a REYATAZ okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

- Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön REYATAZ-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba a REYATAZ szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.
- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tünetei lehetnek.
- Ritkán májbetegség fordulhat elő. A REYATAZ elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tünete közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.
- A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tünete alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

A REYATAZ-zal kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás
- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztes), szédülés, aluszékonyosság (álmoság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnöe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladása), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, ajaksömör), érzékszervi zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajelvékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrofia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)

- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatosplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, a dobozon vagy a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REYATAZ?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. 300 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: kroszpovidon, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát. A kapszula-tok és a festék tartalma: zselatin, sellak, ammónium-hidroxid, szimetikon, vörös vas-oxid, fekete vas-oxid, sárga vas-oxid, propilén-glikol, indigókármin (E132) és titán-dioxid (E171).

Milyen a REYATAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A REYATAZ 300 mg-os kapszula 300 mg atazanavirt tartalmaz kapszulánként.

A kapszula átlátszatlan piros és kék színű. Fehér színű festékkel jelölt, egyik oldalon „BMS 300 mg”, a másik oldalon „3622” jelzéssel.

A REYATAZ 300 mg kemény kapszula tartályban (30 kapszula) kerül forgalomba. Egy vagy három 30 db kemény kapszulát tartalmazó palack falkartonban.

A REYATAZ 300 mg kemény kapszula buborékcsoomagolásban (30 kapszula) is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba minden országban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

REYATAZ 50 mg belsőleges por atazanavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REYATAZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A REYATAZ egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így a REYATAZ csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

A REYATAZ belsőleges por a legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél alkalmazható (lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?”). Kezelőorvosa REYATAZ-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. A készítményt mindig alacsony dózisu ritonavirral és más, HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy a REYATAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REYATAZ szedése előtt

Ne szedje a REYATAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a REYATAZ-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimoizid (skizofrénia, tudathasadás)

- kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prostatata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentaszvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)
- apalutamid (prostatatarák kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot REYATAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafilt szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REYATAZ nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk a REYATAZ szedése előtt vagy alatt. A REYATAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

- ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved
- ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)
- ha A vagy B típusú vérzékenysége van
- ha művesekezésre van szüksége.

A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

REYATAZ-t szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladással jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult REYATAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

A REYATAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. A REYATAZ-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A REYATAZ 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a REYATAZ

A REYATAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje a REYATAZ-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet a REYATAZ-zal. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C kezelésére)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed a REYATAZ mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, amely a gyomorsav termeléssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával a REYATAZ beszedése előtt vagy a REYATAZ beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (aszma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és szzirolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidogrel, prazugrel és tikagrelor (a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- enkorafenib, ivozidenib és irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- elagolix (gonadotropin-felszabadító hormon receptor gátlók, amelyeket az endometriózis okozta súlyos fájdalom kezelésére alkalmaznak)

- fosztaminib (krónikus immuntrombocitopénia kezelésére alkalmazzák)
- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábítószer függőség és fájdalom kezelésére)
- kortikoszteroidok (minden alkalmazási mód; beleértve a dexametazont).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet a REYATAZ-zal szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha inhalációs vagy nazális (orrban alkalmazott) kortikoszteroidot használ, beleértve a flutikazont vagy a budezonidot (allergiás tünetek vagy asztma kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az ital hatása a REYATAZ-ra

Lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?”.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A REYATAZ hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. A REYATAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A REYATAZ belsőleges por tartalmaz:

- 63 mg aszpartámot tartalmaz tasakonként. Az aszpartám egy fenilalanin forrás. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.
- 1,3 g szacharózt tartalmaz tasakonként, amit cukorbetegségben (diabétesz mellitusz esetén) figyelembe kell venni. Fogkárosodást okozhat. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí gyermekének adni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Gyermekeknél (legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű) gyermeke testtömege alapján gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot. A REYATAZ belsőleges por adagját gyermekeknél a testtömeg alapján számolják ki, és naponta egyszer, étellel és ritonavirral együtt kell bevenni, az alábbiak szerint:

Testtömeg (kg)	REYATAZ napi egyszeri adag (mg)	Ritonavir napi egyszeri adag (mg)
Legalább 5 – kevesebb mint 15	200 mg (4 tasak ^a)	80 mg ^b
Legalább 15 – kevesebb mint 35	250 mg (5 tasak ^a)	80 mg ^b
legalább 35	300 mg (6 tasak ^a)	100 mg ^c

^aMinden egyes tasak 50 mg REYATAZ-t tartalmaz.

^bRitonavir belsőleges oldat

^cRitonavir belsőleges oldat vagy kapszula/tabletta

A REYATAZ kapszula formájában is kapható, felnőtteknél és legalább 6 éves, legalább 15 kg testtömegű olyan gyermekeknél történő alkalmazásra, akik képesek lenyelni a kapszulákat. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a REYATAZ belsőleges porról a REYATAZ kapszulára történő átállás.

A belsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Nincsen adagolási javaslat a REYATAZ-ra 3 hónapnál fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetén.

Utasítások a REYATAZ belsőleges porhoz

- Azoknak a gyermekeknek, akik képesek csészéből inni, a REYATAZ belsőleges port étellel vagy itallal együtt kell bevenniük. Ha a REYATAZ belsőleges port vízzel keverik össze, akkor ugyanabban az időben ételt is kell fogyasztani.
- Azoknak a gyermekeknek, akik nem tudnak szilárd ételt enni vagy csészéből inni, a REYATAZ belsőleges port csecsemőtápszerrel kell összekeverni, és szájfecskendővel kell beadni. Kérjen szájfecskendőt a gyógyszerészétől! A csecsemőtápszerrel kevert REYATAZ beadásához ne használjon cumisüveget!
- A REYATAZ belsőleges por elkészítésére és az adag beadására vonatkozó információkat lásd az „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” részben, a betegtájékoztató végén.
- A REYATAZ belsőleges port az összekeverés után 60 percen belül be kell adni.

Ha az előírtnál több REYATAZ-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok REYATAZ-t vesz be.

Ha véletlenül az előírtnál több REYATAZ belsőleges port vett vagy adott be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni a REYATAZ-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot, vagy elfelejtette beadni a gyermekének, étellel együtt vegye vagy adja be azt, amilyen hamar csak lehet, és a következő tervezett adagot annak szokásos idejében kell bevennie vagy beadnia. Ha már majdnem itt az ideje az Ön vagy gyermeke következő adagjának, ne vegye vagy ne adja be az elfelejtett adagot. Várjon, és a következő adagot a szokott időben vegye be vagy adja be. **Ne vegyen be, vagy ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.**

Ha idő előtt abbahagyja a REYATAZ szedését

Ne hagyja abba a REYATAZ szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat a REYATAZ okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

- Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön REYATAZ-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba a REYATAZ szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.
- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérjéje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tüneteinek lehetnek.
- Ritkán májbetegség fordulhat elő. A REYATAZ elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tüneteinek közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.
- A REYATAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.
- A REYATAZ-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tüneteinek alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

A REYATAZ-zal kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás

- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztés), szédülés, aluszékonyság (álomosság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnóe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladás), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, ajaksömör), ízérzési zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajlevékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrófia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)
- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatosplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REYATAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Ne nyissa ki a tasakot, amíg nem áll készen az alkalmazásra!

A belsőleges por étellel vagy itallal történő összekeverése után legfeljebb 1 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REYATAZ?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. 50 mg atazanavir (szulfát formájában) tasakonként.
- Egyéb összetevők az aszpartám (E951), a szacharóz és a narancs vanília aroma.

Milyen a REYATAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Minden REYATAZ 50 mg belsőleges por tasak 50 mg atazanavirt tartalmaz.

Egyetlen kiszerelés kapható: 30 tasak dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Ezek az utasítások bemutatják Önnek, hogyan készítse el, és hogyan adja be a REYATAZ felsőleges por adagját. A gyógyszer gyermekének történő beadása előtt mindenképpen el kell olvasnia, és meg kell értenie ezeket az utasításokat!

Gyermeke kezelőorvosa gyermeke életkora és testtömege alapján meg fogja határozni a helyes adagot.

Az összekeverés után 60 percen belül mindig adja be gyermekének a gyógyszert!

A gyógyszer beadása előtt

1. Határozza meg az adagot és a szükséges REYATAZ felsőleges port tartalmazó tasakok számát (lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a REYATAZ-t?”).
2. Az alkalmazás előtt ütögesse meg a tasakot. Minden egyes tasakot vágjon fel a pontozott vonal mentén.
3. Az alább felsorolt lehetőségek közül válassza ki a megfelelőt a REYATAZ felsőleges por gyermekének történő beadásához. Nagyobb térfogatú vagy mennyiségű folyékony csecsemőtápszer, ital vagy étel alkalmazható. Gondoskodjon arról, hogy a gyógyszert tartalmazó összes csecsemőtápszer, ital vagy étel elfogyasztásra kerüljön!

A gyógyszer folyékony csecsemőtápszerrel egy gyógyszeres csészében vagy kis tartályban történő elkészítése, és szájfecskendővel történő beadása (szájfecskendőt kérjen a gyógyszerészétől):

1. Fogjon egy gyógyszeres csészét vagy kis tartályt, és tegye a tasakok tartalmát a csészébe vagy kis tartályba.
2. Adjon hozzá 10 ml elkészített folyékony csecsemőtápszert, és egy kanállal keverje össze.
3. Tegye a szájfecskendő végét a keverékbe, és húzza vissza a dugattyút, amíg a csecsemőtápszer teljes mennyiségét fel nem szívja.
4. Helyezze a fecskendő végét a gyermeke szájába úgy, hogy az orca belső felszíne felé irányuljon, és a gyógyszer beadásához nyomja be a dugattyút.
5. Tegyen újabb 10 ml elkészített csecsemőtápszert a csészébe vagy tartályba, és öblítse ki a maradék felsőleges port a csészéből vagy a tartályból.
6. Tegye a szájfecskendő végét a keverékbe, és húzza vissza a dugattyút, amíg a csecsemőtápszer teljes mennyiségét fel nem szívja.
7. Helyezze a fecskendő végét a gyermeke szájába úgy, hogy az orca belső felszíne felé irányuljon, és a gyógyszer beadásához nyomja be a dugattyút.
8. A REYATAZ felsőleges por beadása után azonnal adja be gyermekének a ritonavir javasolt adagját.

A gyógyszer itallal történő elkészítése és beadása

1. Tegye a tasakok tartalmát egy kis ivópohárba.
2. Adjon hozzá 30 ml italt, és egy kanállal keverje össze.
3. Itassa meg a gyermekkel a keveréket.
4. Tegyen bele újabb 15 ml italt, keverje össze, és itassa meg a gyermekkel a keveréket.
5. Víz használatakor ugyanabban az időben ételt is kell fogyasztani.

A gyógyszer étellel történő elkészítése és beadása

1. A tasakok tartalmát öntse egy kis tartályba.
2. Adjon hozzá legalább egy evőkanálnyi ételt, és keverje össze.
3. Etesse meg a gyermekkel a keveréket.
4. Tegyen még egy evőkanálnyi ételt a tartályba, és újra etesse meg gyermekével.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan készítse el vagy adja be a REYATAZ felsőleges por adagját, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.