

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια  
REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια  
REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια  
REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg αταζαναβίρη (ως θειικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 54,79 mg λακτόζης ανά καψάκιο.

### REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg αταζαναβίρη (ως θειικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 82,18 mg λακτόζης ανά καψάκιο.

### REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg αταζαναβίρη (ως θειικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 109,57 mg λακτόζης ανά καψάκιο.

### REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg αταζαναβίρη (ως θειικό άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 164,36 mg λακτόζης ανά καψάκιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

### REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές μπλε και λευκό καψάκιο τυπωμένο με λευκά και μπλε μελάνια, με "BMS 100 mg" στο ένα μισό και με "3623" στο άλλο μισό.

### REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές μπλε και γαλάζιο καψάκιο τυπωμένο με λευκά και μπλε μελάνια, με "BMS 150 mg" στο ένα μισό και με "3624" στο άλλο μισό.

### REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές μπλε καψάκιο τυπωμένο με λευκό μελάνι, με "BMS 200 mg" στο ένα μισό και με "3631" στο άλλο μισό.

### REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές κόκκινο και μπλε καψάκιο τυπωμένο με λευκό μελάνι, με "BMS 300 mg" στο ένα μισό και με "3622" στο άλλο μισό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα καψάκια REYATAZ που συγχωρηγούνται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, ενδείκνυνται για τη θεραπεία ενηλίκων με λοίμωξη HIV-1 και για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερης σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση τα διαθέσιμα ιολογικά και κλινικά δεδομένα από τους ενήλικες ασθενείς, δεν αναμένεται κανένα όφελος σε ασθενείς με στελέχη ανθεκτικά σε πολλαπλούς αναστολείς της πρωτεάσης ( $\geq 4$  PI μεταλλάξεις).

Η επιλογή του REYATAZ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί σε ατομικό έλεγχο ιικής αντοχής και στο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από ένα γιατρό έμπειρο στη διαχείριση της λοίμωξης HIV.

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων REYATAZ είναι 300 mg λαμβανομένων μαζί με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως και μαζί με τροφή. Η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγων της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). (Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο κάτω από αυστηρές προϋποθέσεις)

*Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας όχι λιγότερο από 6 ετών έως 18 ετών και βάρος τουλάχιστον 15 kg)*

Η δόση των καψακίων αταζαναβίρης για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο σωματικό βάρος όπως ενδείκνυται στον Πίνακα 1 και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση ενηλίκων. Τα καψάκια REYATAZ πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.

**Πίνακας 1: Δόση για παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών έως μικρότερης των 18 ετών και βάρος τουλάχιστον 15 kg) για καψάκια REYATAZ με ριτοναβίρη**

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ δόση εφάπαξ ημερησίως</b>	<b>ριτοναβίρη δόση<sup>a</sup> εφάπαξ ημερησίως</b>
15 έως κάτω από 35	200 mg	100 mg
τουλάχιστον 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup>Τα καψάκια ριτοναβίρης, δισκία ή πόσιμο διάλυμα.

*Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg):* Το REYATAZ διατίθεται σε μορφή πόσιμης κόνεως για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πόσιμη κόνις REYATAZ). Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση σε καψάκια REYATAZ από REYATAZ πόσιμη κόνις αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από τη μία σύνθεση στην άλλη, ενδέχεται να χρειαστεί αλλαγή της δόσης. Συμβουλευτείτε το δοσολογικό πίνακα για τη συγκεκριμένη σύνθεση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την πόσιμη κόνι REYATAZ).

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Το REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το αρχικό συνιστώμενο, ενισχυμένο με ριτοναβίρη σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.4), το μη ενισχυμένο REYATAZ μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία στη δόση των 400 mg, και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία με μείωση της δόσης στα 300 mg άπαξ ημερησίως με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Το μη ενισχυμένο REYATAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Κύηση και Λοχεία*

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης:

Το REYATAZ 300 mg μαζί με ριτοναβίρη 100 mg μπορεί να μην παρέχει επαρκή έκθεση στην αταζαναβίρη, ιδιαίτερα αν η δραστηριότητα της αταζαναβίρης ή ολόκληρου του σχήματος μπορεί να κατασταλεί λόγω ανοχής στο φάρμακο. Καθώς υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα και λόγω της διακύμανσης μεταξύ των ασθενών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο Παρακολούθησης της Θεραπευτικής Αγωγής (ΠΘΑ) για να διασφαλιστεί η επαρκής έκθεση.

Ο κίνδυνος μιας επιπλέον μείωσης της έκθεσης στην αταζαναβίρη αναμένεται όταν η αταζαναβίρη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν την έκθεση της (π.χ., τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub>).

- Εάν απαιτείται τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή ένας ανταγωνιστής υποδοχέων H<sub>2</sub>, μπορεί να εξετασθεί με ΠΘΑ μια αύξηση της δόσης σε REYATAZ 400 mg με ριτοναβίρη 100 mg (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.2).
- Δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται το REYATAZ με ριτοναβίρη σε εγκύους ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν ταυτόχρονα τενοφοβίρη δισοπροξίλη και ένα ανταγωνιστή υποδοχέων H<sub>2</sub>.

(Βλέπε παράγραφο 4.4 Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο κάτω από αυστηρές προϋποθέσεις).

Κατά τη διάρκεια της λοχείας:

Μετά την πιθανή μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, οι εκθέσεις σε αταζαναβίρη μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών μετά τον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, ασθενείς στην περίοδο λοχείας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, οι ασθενείς σε λοχεία θα πρέπει να ακολουθούν την ίδια σύσταση δοσολογίας όπως και οι μη εγκυμονούσες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για συγχρόνηση που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την έκθεση στην αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών)*

Το REYATAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών για λόγους ασφαλείας, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο για πυρηνικό ίκτερο.

#### Τρόπος χορήγησης:

Για χρήση από στόματος. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το REYATAZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Συγχορήγηση με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με ριφαμπικίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τον αναστολέα PDE5 σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH) (βλέπε παράγραφο 4.5). Για συγχορήγηση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του ισόμορφου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 και έχουν στενά θεραπευτικά παράθυρα (π.χ., κουετιαπίνη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδύλη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφυλάξεις σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5), λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ολύρας, συγκεκριμένα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

*Συγχορήγηση με τον συνδυασμό glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5)*

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*) (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η συγχορήγηση του REYATAZ με ριτοναβίρη σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg εφάπαξ ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ριτοναβίρης μπορεί να αλλοιώσει το προφίλ ασφαλείας της αταζαναβίρης (επιδράσεις στην καρδιά, υπερχολερυθριναιμία) και επομένως δεν συνιστάται. Μόνο όταν η αταζαναβίρη με τη ριτοναβίρη συγχορηγούνται με την εφραβιρένζη, μια αύξηση δόσης της ριτοναβίρης στα 200 mg ημερησίως θα μπορούσε να εξετασθεί. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα παρακάτω).

##### Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

**Ηπατική δυσλειτουργία:** Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του REYATAZ δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C στους οποίους χορηγείται αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντι-ικτικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε να προσφύγετε επίσης και στη σχετική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να εξετάζεται η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, το REYATAZ δε συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παράταση του διαστήματος QT: Έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες ασυμπτωματικές παρατάσεις του διαστήματος PR με το REYATAZ σχετιζόμενες με τη δόση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος PR. Στους ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το REYATAZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο όταν το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί όταν συνταγογραφείται το REYATAZ σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επιμηκύνουν το διάστημα QT και/ή σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (βραδυκαρδία, συγγενές παρατεταμένο QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3).

Αιμορροφιλικοί ασθενείς: Σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B υποβαλλόμενους σε θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης, έχουν γίνει αναφορές για αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάρθρων. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή άρχισε εκ νέου, αν είχε διακοπεί. Έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση, αν και ο μηχανισμός της δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

#### Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκύψει μια αύξηση βάρους και στα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος. Τέτοιες μεταβολές μπορεί εν μέρει να σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Για τα λιπίδια, υπάρχουν μερικές φορές στοιχεία για επίδραση της θεραπείας, ενώ για την αύξηση βάρους δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη που να την συσχετίζει με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης γίνεται αναφορά στις καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον κατάλληλο κλινικό τρόπο.

Στις κλινικές μελέτες, το REYATAZ (με ή χωρίς ριτοναβίρη) έχει αποδειχθεί ότι επάγει την δυσλιπιδαιμία σε μικρότερη έκταση από τις ουσίες με τις οποίες συγκρίθηκε.

#### Υπερχοληρυθριναιμία

Αναστρέψιμες αυξήσεις της έμμεσης (μη συζευγμένης) χολερυθρίνης σχετιζόμενης με την παρεμπόδιση της UDP-glucurinosyl transferase (UGT) συνέβησαν σε ασθενείς που ελάμβαναν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών που συμβαίνουν με αυξημένη χολερυθρίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ θα πρέπει να αξιολογούνται για εναλλακτικές αιτιολογίες. Εναλλακτική αντιρετροϊκή θεραπεία για το REYATAZ μπορεί να εξετασθεί εάν ο ίκτερος ή ο ίκτερος του σκληρού χιτώνα του ματιού είναι μη αποδεκτός από έναν ασθενή. Η μείωση της δόσης της αταζαναβίρης δεν συνιστάται διότι μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη ανθεκτικότητας.

Η ινδιναβίρη σχετίζεται επίσης με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχοληρυθριναιμία λόγω της παρεμπόδισης της UGT. Οι συνδυασμοί του REYATAZ και της ινδιναβίρης δεν έχουν μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο κάτω από αυστηρές προϋποθέσεις

Η συνιστώμενη καθιερωμένη θεραπεία είναι σχήμα REYATAZ ενισχυμένο με ριτοναβίρη, το οποίο διασφαλίζει βέλτιστες φαρμακοκινητικές παραμέτρους και επίπεδα ιολογικής καταστολής.

Η απόσυρση της ριτοναβίρης από το ενισχυμένο σχήμα του REYATAZ δεν συνιστάται, αλλά μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο σε ενήλικες ασθενείς στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως με τροφή μόνο κάτω από τις ακόλουθες συνδυασμένες αυστηρές προϋποθέσεις:

- απουσία προηγούμενης ιολογικής αποτυχίας

- μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών λήψης του τρέχοντος σχήματος
- ικά στελέχη τα οποία δεν υποκρύπτουν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή (RAM) του HIV στο τρέχον σχήμα.

Δεν πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη σε ασθενείς που λαμβάνουν βασικό σχήμα που περιέχει τενοφοβίρη δισπροξίλη, καθώς και με άλλες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αταζαναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5 Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης) ή σε περίπτωση που γίνει αντιληπτή προβληματική συμμόρφωση.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σχήμα REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη σε έγκυες ασθενείς δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε ιδιαίτερα ανησυχητική υποβέλτιστη έκθεση για τη λοίμωξη της μητέρας και σε κάθετη μετάδοση.

#### Χολολιθίαση

Έχει αναφερθεί χολολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα χολολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

#### Χρόνια νεφρική νόσος

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας χρόνιας νεφρικής νόσου και της συσσωρευτικής έκθεσης σε αγωγή με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε τενοφοβίρη δισπροξίλη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση έχει συσχετισθεί με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

#### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο πλαίσιο της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας με REYATAZ.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία REYATAZ. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημάδια και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Το REYATAZ θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί σοβαρό εξάνθημα.

Τα καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο αυτών των ενεργειών προέρχονται από την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση διακοπή οποιονδήποτε υπόπτων φαρμάκων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή DRESS σχετιζόμενα με τη χρήση του REYATAZ, δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει το REYATAZ.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός του REYATAZ με ατορβαστατίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του REYATAZ με νεβιραπίνη ή εφραβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.5). Εφόσον απαιτείται η συγχορήγηση του REYATAZ με έναν NNRTI, θα μπορούσε να εξετασθεί η περίπτωση αύξησης της δόσης τόσο του REYATAZ όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg, αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφραβιρένζη, υπό στενή κλινική παρακολούθηση.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η συγχορήγηση του REYATAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι αναστολείς PDE5 χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας: ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφούνται PDE5 αναστολείς (σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, ή βαρδεναφίλη) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Η συγχορήγηση του REYATAZ με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με PDE5 όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμός (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.

Στη πλειοψηφία των ασθενών, αναμένεται μια μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη. Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση REYATAZ/ριτοναβίρης και φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και REYATAZ μπορεί να προκαλέσει αυξημένες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη σαλμετερόλη. Η συγχορήγηση σαλμετερόλης και REYATAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η απορρόφηση της αταζαναβίρης μπορεί να μειωθεί σε καταστάσεις όπου το γαστρικό pH αυξάνεται ανεξαρτήτως αιτίας.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του REYATAZ με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5). Εφόσον κριθεί ότι ο συνδυασμός του REYATAZ με αναστολέα της αντλίας



πρωτονίων είναι αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης του REYATAZ σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης· δεν πρέπει να υπερβαίνονται δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με 20 mg ομεπραζόλης.

Η συγχορήγηση REYATAZ και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα άλλα από τη νοργεστιμάτη ή τη νορεθινδρόνη δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Ασφάλεια*

Ασυμπτωματική παράταση του διαστήματος PR ήταν συχνότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικους. Ο ασυμπτωματικός πρώτου και δεύτερου βαθμού αποκλεισμός AV αναφέρθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος PR. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το REYATAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου. Προτείνεται καρδιακός έλεγχος που βασίζεται στην παρουσία κλινικών ευρημάτων (π.χ., βραδυκαρδία).

#### *Αποτελεσματικότητα*

Η αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν είναι αποτελεσματική σε ιικά στελέχη που περιλαμβάνουν πολλαπλές μεταλλάξεις αντίστασης.

### Έκδοχα

#### *Λακτόζη*

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Όταν το REYATAZ και η ριτοναβίρη συγχωρηγούνται, το μεταβολικό προφίλ αλληλεπίδρασης με φάρμακα για τη ριτοναβίρη μπορεί να επικρατήσει διότι η ριτοναβίρη είναι πιο δραστικός αποκλειστής του CYP3A4 από την αταζαναβίρη. Θα πρέπει να συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριτοναβίρη πριν από την έναρξη της θεραπείας με REYATAZ και ριτοναβίρη.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A4. Αναστέλλει τη λειτουργία του CYP3A4. Ως εκ τούτου το REYATAZ αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη: κουετιαπίνη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη, τριαζολάμη, από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ολύρας, συγκεκριμένα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης αντενδείκνυται λόγω της αύξησης των συγκεντρώσεων του grazoprevir και του elbasvir στο πλάσμα και του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT που σχετίζεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις του grazoprevir (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του REYATAZ με τον συνδυασμό glecaprevir/sofosbuvir σταθερής δόσης αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του glecaprevir και του sofosbuvir στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Άλλες αλληλεπιδράσεις*

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αταζαναβίρης και άλλων φαρμάκων περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα (η αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓” και η απουσία μεταβολής ως “↔”). Εάν υπάρχουν, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% (CI) εμφανίζονται σε παρενθέσεις. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Είναι

σημαντικό ότι πολλές από τις μελέτες διεξήχθησαν χωρίς ενίσχυση της αταζαναβίρης, που δεν είναι το συνιστώμενο θεραπευτικό της σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εάν η απόσυρση της ριτοναβίρης είναι δικαιολογημένη για ιατρικούς λόγους υπό αυστηρές προϋποθέσεις (βλέπε παράγραφο 4.4), θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις αλληλεπιδράσεις της αταζαναβίρης, οι οποίες ενδέχεται να διαφέρουν επί απουσίας της ριτοναβίρης (βλ. πληροφορίες κάτω από τον Πίνακα 2).

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του REYATAZ και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
<b>ANTI-HCV ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Οι συγκεντρώσεις του grazoprevir αυξήθηκαν σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση του REYATAZ και του elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του grazoprevir στο πλάσμα και μιας πιθανής σχετιζόμενης αύξησης του κινδύνου αύξησης της ALT (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Οι συγκεντρώσεις elbasvir αυξήθηκαν όταν συγχορηγήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	

<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg εφάπαξ δόση*</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Έλλειψη ορίων φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης 70-143%</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση στην έκθεση σε αταζαναβίρη και ριτοναβίρη. Αναμένεται: ↔ Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη</p> <p>Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης και του συνδυασμού sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir είναι η αναστολή των OATP1B, Pgp και CYP3A.</p>	<p>Η συγχορήγηση του REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν voxilaprevir αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του voxilaprevir. Η συγχορήγηση του REYATAZ με σχήματα που περιέχουν voxilaprevir δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως*)</p>	<p>Glecaprevir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C<sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Έχει αναφερθεί επίδραση της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης στην πρώτη δόση του glecaprevir και του pibrentasvir.</p>	<p>Η συγχορήγηση του REYATAZ με τον συνδυασμό glecaprevir/pibrentasvir αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Η συγχορήγηση του REYATAZ με ριτοναβίρη και άλλους αναστολείς της πρωτεάσης δεν έχει μελετηθεί αλλά αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στους άλλους αναστολείς της πρωτεάσης. Συνεπώς, τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>		

<p><b>Ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Αταζαναβίρη C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Αταζαναβίρη C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση, ο συνδυασμός αταζαναβίρης 300 mg και ριτοναβίρης 100 mg (n=33) συγκρίθηκε με αταζαναβίρη 400 mg χωρίς ριτοναβίρη (n=28). Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Χρησιμοποιείται ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως για την ενίσχυση της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης.</p>
<p><b>Ινδιναβίρη</b></p>	<p>Η ινδιναβίρη σχετίζεται με έμμεση μη συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία λόγω αναστολής της UGT.</p>	<p>Η συγχορήγηση REYATAZ και ινδιναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p><i>Νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i></p>		
<p><b>Λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως + ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης.</p>	<p>Με βάση αυτά τα δεδομένα και επειδή η ριτοναβίρη δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική των NRTI, η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων και του REYATAZ δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.</p>
<p><b>Αβακαβίρη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση αβακαβίρης και REYATAZ δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της αβακαβίρης.</p>	

<p><b>Διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH)</b>  <b>200 mg/σταβουδίνη 40 mg, και τα δύο εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Αταζαναβίρη, ταυτόχρονη χορήγηση με ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Αταζαναβίρη, χορηγηθείσα 1 ώρα μετά από ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης μειώθηκαν σημαντικά όταν συγχρηγήθηκε με διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH) και σταβουδίνη. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται σε μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης αυξανόμενου του pH, που σχετίζεται με την παρουσία αντιόξινου παράγοντα στα ρυθμισμένα δισκία διδανοσίνης.  Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις διδανοσίνης και σταβουδίνης.</p>	<p>Η διδανοσίνη πρέπει να λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ με τροφή. Η συγχρηγήωση σταβουδίνης και REYATAZ δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της σταβουδίνης.</p>
<p><b>Διδανοσίνη (καψάκια γαστροανθεκτικά) 400 mg εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Διδανοσίνη (με τροφή)  Διδανοσίνη AUC ↓34% (↓41% ↓27%)  Διδανοσίνη C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)  Διδανοσίνη C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης όταν χορηγήθηκε με γαστροανθεκτική διδανοσίνη, όμως η χορήγηση με την τροφή μείωσε τις συγκεντρώσεις της διδανοσίνης.</p>	

<p><b>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική ισοδυναμούν με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη.</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC ↓22% (↓35% ↓6%) *</p> <p>Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) *</p> <p>Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση διαφόρων κλινικών μελετών, οι αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg συγχωρηγούμενα με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg (n=39) συγκρίθηκε αταζαναβίρη /ριτοναβίρη 300/100 mg (n=33).</p> <p>Η αποτελεσματικότητα REYATAZ/ριτοναβίρης σε συνδυασμό με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας καταδείχθηκε στην κλινική μελέτη 045 και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην κλινική μελέτη 138 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της τενοφοβίρης δισοπροξίλης φουμαρικής είναι άγνωστος.</p>	<p>Όταν συγχωρηγείται με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική, το REYATAZ 300 mg συνιστάται να δίδεται με ριτοναβίρη 100 mg και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg (όλα μαζί ως μία εφάπαξ δόση με τροφή).</p>
<p><b>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική ισοδυναμούν με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη.</p>	<p>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική AUC ↑37% (↑30% ↑45%)</p> <p>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%)</p> <p>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική, συμπεριλαμβανομένων και νεφρικών διαταραχών.</p>
<p><i>Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)</i></p>		
<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλο χορηγούμενο με τροφή</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↔0%(↓9% ↑10%)*</p> <p>Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%) *</p> <p>Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%) *</p>	<p>Η συγχωρήγηση της εφαβιρένζης με REYATAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>

<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 200 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλο χορηγούμενο με τροφή Αταζαναβίρη AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Όταν συγκρίνεται με REYATAZ 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαβιρένζη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης εφαβιρένζης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4. ** Με βάση ιστορική σύγκριση.</p>	
<p><b>Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Νεβιραπίνη AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Νεβιραπίνη C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Νεβιραπίνη C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>*Όταν συγκριθεί με REYATAZ 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg χωρίς νεβιραπίνη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της νεβιραπίνης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4.</p>	<p>Η συγχορήγηση νεβιραπίνης και REYATAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>
<p><i>Αναστολείς της Ενσωματάσης</i></p>		
<p><b>Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη/ριτοναβίρη)</p>	<p>Ραλτεγκραβίρη AUC ↑41% Ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↑24% Ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Ο μηχανισμός είναι η αναστολή του ενζύμου UGT1A1.</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τη ραλτεγκραβίρη.</p>

<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
<p><b>Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Κλαριθρομυκίνη AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH κλαριθρομυκίνη  14-OH κλαριθρομυκίνη AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης χαμηλότερες των θεραπευτικών. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης κλαριθρομυκίνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Δεν μπορεί να γίνει σύσταση μείωσης της δόσης. Συνεπώς εάν το REYATAZ συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.</p>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
<p><b>Κετοконаζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης.</p>	<p>Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά με REYATAZ/ριτοναβίρη, οι υψηλές δόσεις κετοконаζόλης και ιτρακοναζόλης (&gt; 200 mg/ημέρα) δε συνιστώνται.</p>
<p><b>Ιτρακοναζόλη</b></p>	<p>Η ιτρακοναζόλη, όπως η κετοконаζόλη, είναι ισχυρός αναστολέας καθώς και υπόστρωμα του CYP3A4.</p>	
	<p>Με βάση δεδομένα που ελήφθησαν από άλλους ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης και κετοконаζόλη, όπου η AUC της κετοконаζόλης έδειξε αύξηση κατά το 3πλάσιο, το REYATAZ/ριτοναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή της ιτρακοναζόλης.</p>	



<p><b>Βορικοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Ασθενείς με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Στη πλειοψηφία των ασθενών με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, αναμένεται μια μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη.</p>	<p>Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Τη στιγμή που απαιτείται θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός του γονότυπου CYP2C19 του ασθενή, αν είναι εφικτό.</p> <p>Συνεπώς, αν ο συνδυασμός είναι αναπόφευκτος, γίνονται οι ακόλουθες συστάσεις σύμφωνα με την κατάσταση CYP2C19:</p> <p>- σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση για την μείωση αποτελεσματικότητας τόσο της βορικοναζόλης (κλινικά σημάδια) όσο και της αταζαναβίρης (ιολογική ανταπόκριση).</p>
<p><b>Βορικοναζόλη 50 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>-σε ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βορικοναζόλη.</p> <p>Αν ο προσδιορισμός του γονότυπου δεν είναι εφικτός, θα πρέπει να υπάρχει πλήρης παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.</p>
<p><b>Φλουκοναζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της φλουκοναζόλης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε REYATAZ/ριτοναβίρη με φλουκοναζόλη.</p>	<p>Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δοσολογίας για τη φλουκοναζόλη και το REYATAZ.</p>

<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
<p><b>Ριφαμπουτίνη 150 mg δύο φορές την εβδομάδα</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Ριφαμπουτίνη AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **            Ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **            Ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **            25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **            25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Όταν συγκρίνεται με τη ριφαμπουτίνη 150 mg εφάπαξ ημερησίως μόνο. Σύνολο ριφαμπουτίνης και 25-O-δεσακετυλο-ριφαμπουτίνης AUC:</p> <p>Σε προηγούμενες μελέτες, η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης δεν μεταβλήθηκε με τη ριφαμπουτίνη.</p>	<p>Όταν συγχωρηγείται REYATAZ, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες (για παράδειγμα Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας επιβάλλεται λόγω της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση σε ριφαμπουτίνη. Περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης στα 150 mg δύο φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους η δόση των 150 mg 3 φορές την εβδομάδα δεν είναι ανεκτή. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα μπορεί να μην παρέχει τη βέλτιστη έκθεση σε ριφαμπουτίνη ώστε να οδηγήσει σε κίνδυνο ανοχής στη ριφαμυκίνη και θεραπευτική αποτυχία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το REYATAZ.</p>
<p><b>Ριφαμπικίνη</b></p>	<p>Η ριφαμπικίνη είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει φανεί ότι προκαλεί μείωση της AUC της αταζαναβίρης κατά 72%, που μπορεί να επιφέρει ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντίστασης. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών αντιμετώπισης της μειωμένης έκθεσης μέσω αύξησης της δόσης του REYATAZ ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα αντιδράσεων από το ήπαρ.</p>	<p>Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και REYATAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ</b>		
<p><b>Κουετιαπίνη</b></p>	<p>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το REYATAZ, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.</p>	<p>Η συγχωρήγηση της κουετιαπίνης με REYATAZ αντενδείκνυται καθώς το REYATAZ μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

<b>Λουρασιδόνη</b>	Το REYATAZ αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα της λουρασιδόνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4.	Συγχορήγηση λουρασιδόνης με REYATAZ, αντενδείκνυται καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει την σχετιζόμενη με τη λουρασιδόνη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ</b>		
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub></i>		
<b>Χωρίς Τενοφοβίρη</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg εφάπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που δε λαμβάνουν τενοφοβίρη</b> , εάν συγχορηγούνται 300 mg REYATAZ μαζί με 100 mg ριτοναβίρης και ανταγωνιστές των υποδοχέων H <sub>2</sub> , τότε δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης προς 20 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως. Εφόσον απαιτείται υψηλότερη δόση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων H <sub>2</sub> (π.χ. φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως ή ισοδύναμο), μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση αύξησης της δόσης του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης από 300/100 mg σε 400/100 mg.
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Σε υγιείς εθελοντές με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε αυξημένη δόση 400/100 mg εφάπαξ ημερησίως		
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Με Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως (ισοδύναμο με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη)</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg εφάπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική</b> , εάν η REYATAZ/ριτοναβίρη με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική και έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων H <sub>2</sub> συγχορηγηθούν, συνιστάται μια αύξηση της δόσης του REYATAZ σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρη. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης προς 40 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως.
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε μια αυξημένη δόση 400/100 mg εφάπαξ ημερησίως		
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	

<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%) *	
	* Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως και φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη 300 mg όλα ως εφάπαξ δόση με τροφή. Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg χωρίς τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική, οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης αναμένεται να μειωθούν επιπλέον κατά περίπου 20%.  Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης, λόγω της αύξησης του ενδογαστρικού pH από τους αναστολείς H <sub>2</sub> .	
<i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</i>		
<b>Ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη (πμ): 2 ώρα μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)	Η συγχορήγηση REYATAZ με ριτοναβίρη και αναστολείς αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται. Εφόσον ο συνδυασμός κρίθει αναπόφευκτος, συστήνεται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της

<p><b>Ομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (πμ): 1 ώρα μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Όταν συγκρίνεται προς την αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως. Η μείωση των AUC, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> δεν αντισταθμίστηκε όταν αυξημένη δόση REYATAZ/ριτοναβίρης (400/100 mg εφάπαξ ημερησίως) διαχωρίστηκε χρονικά από την ομεπραζόλη κατά 12 ώρες. Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αυτή η μείωση στην έκθεση της αταζαναβίρης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης καθώς το ενδογαστρικό pH αυξάνεται με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.</p>	<p>δόσης του REYATAZ έως 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσεων αναστολέων της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμων με ομεπραζόλη 20 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p><i>Αντιόξινα</i></p>		
<p><b>Αντιόξινα και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρυθμιστές pH</b></p>	<p>Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα μπορεί να είναι η συνέπεια του αυξημένου γαστρικού pH εφόσον αντιόξινα, συμπεριλαμβανομένων και φαρμακευτικών προϊόντων με ρυθμιστές pH, χορηγηθούν μαζί με REYATAZ.</p>	<p>Το REYATAZ πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 1 ώρα μετά τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα με ρυθμιστή pH.</p>
<p><b>ΑΛΦΑ 1-ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b></p>		
<p><b>Αλφουζοσίνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από το REYATAZ και/ή τη ριτοναβίρη.</p>	<p>Η συγχορήγηση αλφουζοσίνης με REYATAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<p><b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b></p>		
<p><i>Από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOAC)</i></p>		

<p><b>Απιξαμπάνη</b> <b>Ριβαροξαμπάνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 / και της P-gr από τον συνδυασμό REYATAZ /ριτοναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gr.</p> <p>Το REYATAZ είναι αναστολέας του CYP3A4. Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης με REYATAZ και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Δαβιγατράνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gr.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gr.</p> <p>Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση δαβιγατράνης με REYATAZ και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Εδοξαμπάνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις εδοξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gr από τον συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gr.</p> <p>Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της εδοξαμπάνης με REYATAZ.</p> <p>Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.5 της ΠΧτΠ της εδοξαμπάνης για τις κατάλληλες συστάσεις που αφορούν τη δοσολογία της εδοξαμπάνης για συγχορήγηση με αναστολείς της P-gr.</p>
<p><i>Ανταγωνιστές της βιταμίνης K</i></p>		
<p><b>Βαρφαρίνη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση με REYATAZ είναι δυνατόν να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης.</p>	<p>Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του International Normalised Ratio (INR) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REYATAZ, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.</p>
<p><b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b></p>		

<b>Καρβαμαζεπίνη</b>	Το REYATAZ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της καρβαμαζεπίνης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια μείωση στην έκθεση REYATAZ.	Η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με REYATAZ. Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στον ορό και προσαρμόστε τη δόση ανάλογα. Θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής απόκρισης των ασθενών.
<b>Φαιντοϊνή, φαινοβαρβιτάλη</b>	Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της φαιντοϊνής και/ή της φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής των CYP3A4 και CYP2C19. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της φαιντοϊνής/φαινοβαρβιτάλης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια μείωση στην έκθεση στο REYATAZ.	Η φαινοβαρβιτάλη και η φαιντοϊνή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με REYATAZ/ριτοναβίρη.  Όταν ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης συγχωρηγείται είτε με φαιντοϊνή ή με φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να απαιτηθεί μια προσαρμογή στη δόση της φαιντοϊνής ή της φαινοβαρβιτάλης.  Θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής απόκρισης των ασθενών.
<b>Λαμοτριγίνη</b>	Η συγχωρήγηση της λαμοτριγίνης και του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής του UGT1A4.	Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.  Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης και προσαρμόστε τη δόση ανάλογα.
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		
<i>Αντινεοπλασματικά</i>		
<b>Ιρινοτεκάνη</b>	Η αταζαναβίρη αναστέλλει την UGT και μπορεί να παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης, με αποτέλεσμα αυξημένες τοξικότητες της ιρινοτεκάνης.	Εφόσον συγχωρηγηθεί REYATAZ με ιρινοτεκάνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με την ιρινοτεκάνη.
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>		
<b>Κυκλοσπορίνη Τακρόλιμους Σιρόλιμους</b>	Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηθούν με REYATAZ λόγω αναστολής του CYP3A4.	Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μέχρις ότου τα επίπεδα στο πλάσμα έχουν σταθεροποιηθεί.

**ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ***Αντιαρρυθμικά***Αμιωδαρόνη,  
Συστηματική λιδοκαΐνη,  
Κινιδίνη**

Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηθούν με REYATAZ. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της αμιωδαρόνης ή της συστηματικής λιδοκαΐνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A. Η κινιδίνη έχει στενό θεραπευτικό παράθυρο και αντενδείκνυται λόγω δυνητικής αναστολής του CYP3A από το REYATAZ.

Επιβάλλεται προσοχή και παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων όταν είναι διαθέσιμη. Η ταυτόχρονη χρήση κινιδίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου***Μπεπριδΐλη**

Το REYATAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.

Η συγχωρήγηση με μπεπριδΐλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)

**Διλτιαζέμη 180 mg εφάπαξ  
ημερησίως  
(αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ  
ημερησίως)**

Διλτιαζέμη AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  
Διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  
Διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)

Δεσακετυλο-διλτιαζέμη AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  
Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  
Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης. Υπήρξε μια αύξηση στο μέγιστο διάστημα PR σε σύγκριση με μονοθεραπεία αταζαναβίρης. Η συγχωρήγηση διλτιαζέμης και REYATAZ/ριτοναβίρης δεν έχει μελετηθεί. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης διλτιαζέμης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.

Συνιστάται μια αρχική μείωση της δόσης κατά 50%, με επακόλουθη τιτλοδότηση όπως απαιτείται και ΗΚΓ παρακολούθηση.

**Βεραπαμίλη**

Οι συγκεντρώσεις ορού της βεραπαμίλης μπορεί να αυξηθούν από το REYATAZ λόγω αναστολής του CYP3A4.

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγείται βεραπαμίλη με REYATAZ.



<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
<p><b>Φλουτικαζόνη προπιονική ενδορρινική 50 µg 4 φορές ημερησίως για 7 ημέρες</b> (ριτοναβίρη 100 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως)</p>	<p>Τα επίπεδα πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα εγγενή επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά περίπου 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορούν να αναμένονται όταν η προπιονική φλουτικαζόνη εισπνέεται. Επιδράσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου Cushing και καταστολή των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ριτοναβίρη και εισέπνευσαν ή έλαβαν ενδορρινικά προπιονική φλουτικαζόνη. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A, πχ, βουδεσονίδη. Τα αποτελέσματα της υψηλής συστηματικής έκθεσης της φλουτικαζόνης στα επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι ακόμη άγνωστα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δεν συνιστάται εκτός εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας ξεπερνά τον κίνδυνο των συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4). Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση τοπικών και συστηματικών επιδράσεων ή η αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές που δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (πχ, beclomethasone). Επιπλέον, σε περίπτωση διακοπής των γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.</p>
<p><b>ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς PDE5</i></p>		
<p><b>Σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη</b></p>	<p>Οι σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με REYATAZ μπορεί να έχει αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αναστολέων PDE5 και μια αύξηση των οφειλόμενων σε PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων υπότασης, οπτικών μεταβολών και πριαπισμού. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς για αυτές τις πιθανές παρενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς PDE5 για στυτική δυσλειτουργία με REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.4). Επίσης βλέπε ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ σε αυτόν τον πίνακα για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση REYATAZ με σιλденаφίλη.</p>
<p><b>ΒΟΤΑΝΑ</b></p>		
<p><b>Βότανο St. John's (Hypericum perforatum)</b></p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του βοτάνου St. John's με REYATAZ μπορεί να αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων πλάσματος της αταζαναβίρης. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Η υπάρχει κίνδυνος απώλειας της θεραπευτικής δράσης και η ανάπτυξη αντίστασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>	<p>Η συγχορήγηση REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's αντενδείκνυται.</p>

**ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ**

**Αιθινυλοιστραδιόλη 25 µg + Νοργεστιμάτη**  
(αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)

Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓19% (↓25% ↓13%)  
Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%)  
Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)

Νοργεστιμάτη AUC ↑85% (↑67% ↑105%)  
Νοργεστιμάτη C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%)  
Νοργεστιμάτη C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)

Ενώ η συγκέντρωση της αιθινυλοιστραδιόλης αυξήθηκε με μονοθεραπεία αταζαναβίρης, λόγω της αναστολής και του UGT και του CYP3A4 από την αταζαναβίρη, το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης αταζαναβίρης/ριτοναβίρης είναι η μείωση των επιπέδων της αιθινυλοιστραδιόλης, λόγω της επαγωγικής επίδρασης της ριτοναβίρης.

Η αύξηση στην έκθεση σε προγεστίνη μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, ακμή και κηλίδες), επηρεάζοντας πιθανώς τη συμμόρφωση.

Εφόσον χορηγείται από στόματος αντισύλληψη μαζί με REYATAZ/ριτοναβίρη, συνιστάται το από στόματος αντισυλληπτικό να περιέχει τουλάχιστον 30 µg αιθινυλοιστραδιόλης και να υπενθυμίζεται στην ασθενή η αυστηρή συμμόρφωση με αυτό το αντισυλληπτικό δοσολογικό σχήμα. Η συγχορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα άλλα από τη νοργεστιμάτη δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης.

**Αιθινυλοιστραδιόλη 35 µg + νορεθινδρόνη**  
(αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)

Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↑48% (↑31% ↑68%)  
Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%)  
Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)

Νορεθινδρόνη AUC ↑110% (↑68% ↑162%)  
Νορεθινδρόνη C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%)  
Νορεθινδρόνη C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)

Η αύξηση στην έκθεση σε προγεστίνη μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, ακμή και κηλίδες), επηρεάζοντας πιθανώς τη συμμόρφωση.

**ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

<i>Αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA</i>		
<b>Σιμβαστατίνη Λοβαστατίνη</b>	Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη είναι ισχυρά εξαρτώμενες από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους και η συγχορήγηση με REYATAZ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.	Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με REYATAZ αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>Ατορβαστατίνη</b>	Ο κίνδυνος μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί επίσης να αυξηθεί με ατορβαστατίνη, η οποία επίσης μεταβολίζεται από το CYP3A4.	Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με REYATAZ δεν συνιστάται. Εάν η χρήση της ατορβαστατίνης κρίνεται αυστηρά απαραίτητη, η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας (βλέπε παράγραφο 4.4).
<b>Πραβαστατίνη Φλουβαστατίνη</b>	Αν και δεν έχει μελετηθεί, υπάρχει η πιθανότητα για αύξηση στην έκθεση πραβαστατίνης ή φλουβαστατίνης όταν συγχορηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης. Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2C9.	Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.
<i>Άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων</i>		
<b>Λομιταπίδη</b>	Η λομιταπίδη εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό της και η συγχορήγηση με REYATAZ και ριτοναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.	Η συγχορήγηση της λομιταπίδης με REYATAZ και ριτοναβίρη αντενδείκνυται λόγω του δυνητικού κινδύνου αισθητής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών και ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΕΙΣΠΗΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
<b>Σαλμετερόλη</b>	Η συγχορήγηση με REYATAZ μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις σαλμετερόλης και αύξηση των οφειλομένων στην σαλμετερόλη ανεπιθύμητων ενεργειών.  Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή τη ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση σαλμετερόλης με REYATAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		

<p><b>Βουπρενορφίνη, εφάπαξ ημερησίως, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Βουπρενορφίνη AUC ↑67% Βουπρενορφίνη C<sub>max</sub> ↑37% Βουπρενορφίνη C<sub>min</sub> ↑69%</p> <p>Νορβουπρενορφίνη AUC ↑105% Νορβουπρενορφίνη C<sub>max</sub> ↑61% Νορβουπρενορφίνη C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή CYP3A4 και UGT1A1. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης (όταν χορηγείται με ριτοναβίρη) δεν επηρεάστηκαν σημαντικά.</p>	<p>Η συγχορήγηση με REYATAZ με ριτοναβίρη επιβάλλει κλινική παρακολούθηση για καταστολή και γνωσιακές επιδράσεις. Μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση μείωσης της δόσης της βουπρενορφίνης.</p>
<p><b>Μεθαδόνη, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις μεθαδόνης. Δεδομένου ότι η χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση εάν η μεθαδόνη συγχορηγείται με REYATAZ, με βάση τα στοιχεία αυτά</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας όταν η μεθαδόνη συγχορηγείται με REYATAZ.</p>
<p><b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς PDE5</i></p>		
<p><b>Σιλденаφίλη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση με REYATAZ μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστολέα PDE5 και αύξηση των οφειλομένων στον αναστολέα PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή τη ριτοναβίρη.</p>	<p>Μια ασφαλής και αποτελεσματική δόση σε συνδυασμό με REYATAZ δεν έχει αποδειχθεί για σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη αντενδείκνυται όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b></p>		
<p><i>Βενζοδιαζεπίνες</i></p>		

<b>Μιδαζολάμη Τριαζολάμη</b>	<p>Η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη μεταβολίζονται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με REYATAZ μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των βενζοδιαζεπινών. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχορήγηση του REYATAZ με βενζοδιαζεπίνες. Με βάση τα στοιχεία άλλων αναστολέων CYP3A4, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της μιδαζολάμης αναμένονται σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Η συγχορήγηση του REYATAZ με τριαζολάμη ή από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχορήγηση REYATAZ και παρεντερικής μιδαζολάμης. Σε περίπτωση που το REYATAZ συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον, που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής ή/και παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ρύθμισης της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται περισσότερες της μιας δόσεις.</p>
----------------------------------	--	---

*Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4)*

Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με εξαίρεση τα εξής:

- δεν συνιστάται η συγχορήγηση με τενοφοβίρη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και βουπρενορφίνη.
- δεν συνιστάται η συγχορήγηση με φαμοτιδίνη αλλά εάν είναι απαραίτητη, η αταζαναβίρη χωρίς ριτοναβίρη θα πρέπει να χορηγείται είτε 2 ώρες μετά τη φαμοτιδίνη, ή 12 ώρες πριν. Οι επιμέρους δόσεις της φαμοτιδίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 20 mg και η συνολική ημερήσια δόση της φαμοτιδίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg.
- θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι
  - η συγχορήγηση απιζαμπάνης, δαβιγατράνης ή ριβαροξαμπάνης και REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της απιζαμπάνης, της δαβιγατράνης ή της ριβαροξαμπάνης
  - η συγχορήγηση βορικοναζόλης και REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης
  - η συγχορήγηση φλουτικαζόνης και REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλουτικαζόνης σε σχέση με τη χορήγηση φλουτικαζόνης μόνο
  - εάν χορηγηθεί ένα από στόματος αντισυλληπτικό μαζί με REYATAZ χωρίς ριτοναβίρη, το από στόματος αντισυλληπτικό συνιστάται να μην περιέχει περισσότερα από 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης
  - δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λαμοτριγίνης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1000) καταδεικνύουν την απουσία εμβρυοτοξικών συγγενών ανωμαλιών από τη χρήση της αταζαναβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο

5.3). Η χρήση του REYATAZ με ριτοναβίρη θα μπορούσε να αποφασισθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Στην κλινική δοκιμή AI424-182, χορηγήθηκε REYATAZ/ριτοναβίρη (300/100 mg ή 400/100 mg) σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη/λαμβουδίνη σε 41 έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου. Οι έξι στις 20 (30%) γυναίκες σε REYATAZ/ριτοναβίρη 300/100 mg και οι 13 στις 21 (62%) γυναίκες σε REYATAZ/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3-4 βαθμού υπερχολερυθριναιμία. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης στην κλινική δοκιμή AI424-182.

Η μελέτη αξιολόγησε 40 βρέφη που έλαβαν αντιρετροϊκή προφυλακτική θεραπεία (που δεν περιελάμβανε REYATAZ) και ήταν αρνητικά για HIV-1 DNA την ώρα της γέννησης ή/και τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό. Τρία από τα 20 βρέφη (15%) γεννήθηκαν από γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με REYATAZ/ριτοναβίρη 300/100 mg και τέσσερα από τα 20 βρέφη (20%) γεννήθηκαν από γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με REYATAZ/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3-4 βαθμού χολερυθρίνη. Δεν υπήρξαν ενδείξεις παθολογικού ίκτερου και έξι από τα 40 βρέφη αυτής της μελέτης έλαβαν φωτοθεραπεία για 4 ημέρες το μέγιστο. Δεν υπήρξε αναφορά περιπτώσεων πυρηνικού ίκτερου στα νεογνά.

Για προτεινόμενες δόσεις βλέπε παράγραφο 4.2 και για φαρμακοκινητικά δεδομένα βλέπε παράγραφο 5.2.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η χορήγηση REYATAZ με ριτοναβίρη στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης θα επιδεινώσει τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία και θα οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο των νεογνών και των βρεφών. Κατά την προ του τοκετού περίοδο, θα πρέπει να εξετάζεται επιπλέον παρακολούθηση.

#### Θηλασμός

Η αταζαναβίρη έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται στις γυναίκες που έχουν λοίμωξη HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφεύγουν τη μετάδοση του HIV.

#### Γονιμότητα

Σε μία μη κλινική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη τροποποίησε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επίδραση στο ζευγάρι και στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιλαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Το REYATAZ έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε θεραπεία συνδυασμού με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 1.806 ενήλικων ασθενών, που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως (1.151 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 52 εβδομάδες και μέγιστη διάρκεια 152 εβδομάδες) ή REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως (655 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδων και μέγιστη διάρκεια 108 εβδομάδων).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως και των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως εκτός του ίκτερου και των αυξημένων επιπέδων ολικής χολερυθρίνης, που αναφέρθηκαν πιο συχνά με το REYATAZ μαζί με τη ριτοναβίρη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως ή REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως, οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε σοβαρότητας που αναφέρθηκαν πολύ συχνά με τουλάχιστον πιθανή σχέση με σχήματα που περιελάμβαναν REYATAZ και επιπλέον ένα ή περισσότερους NRTI ήταν ναυτία (20%), διάρροια (10%) και ίκτερος (13%). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg, η συχνότητα του ίκτερου ήταν 19%. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο ίκτερος αναφέρθηκε εντός μερικών ημερών έως μερικών μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας χρόνιας νεφρικής νόσου και της συσσωρευτικής έκθεσης σε αγωγή με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών για το REYATAZ βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία εμπειρία. Η συχνότητα ορίζεται με την ακόλουθη αλληλουχία: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	όχι συχνές: υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης :</i>	όχι συχνές: σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση βάρους, ανορεξία, όρεξη αυξημένη
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, αϋπνία, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	συχνές: κεφαλαλγία όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή, αμνησία, ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	συχνές: ίκτερος των οφθαλμών
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: πολύμορφη ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου <sup>a</sup> σπάνιες: παράταση QTc <sup>a</sup> , οίδημα, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: υπέρταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	όχι συχνές: δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	συχνές: έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, διάταση κοιλίας, αφθώδης στοματίτιδα, μετεωρισμός, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	συχνές: ίκτερος όχι συχνές: ηπατίτιδα, χολολιθίαση <sup>a</sup> , χολόσταση <sup>a</sup> σπάνιες: ηπατοσπληνομεγαλία, χολοκυστίτιδα <sup>a</sup>

<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	συχνές: εξάνθημα όχι συχνές: πολύμορφο ερύθημα <sup>α,β</sup> , τοξικό εξάνθημα δέρματος <sup>α,β</sup> , εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) <sup>α,β</sup> , αγγειοοίδημα <sup>α</sup> , κνίδωση, αλωπεκία, κνησμός σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α,β</sup> /φλυκταινοπομοφολυγώδες εξάνθημα, έκζεμα, αγγειοδιαστολή
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	όχι συχνές: μυϊκή ατροφία, αρθραλγία, μυαλγία σπάνιες: μυοπάθεια
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	όχι συχνές: νεφρολιθίαση <sup>α</sup> , αιματουρία, πρωτεϊνουρία, συχουρία, διάμεση νεφρίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος <sup>α</sup> σπάνιες: άλγος νεφρού
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	όχι συχνές: γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	συχνές: κόπωση όχι συχνές: θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, πυρεξία, εξασθένιση σπάνιες: διαταραχή βάρδισης

<sup>α</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία παρακολούθησης, όμως, οι συχνότητες εκτιμήθηκαν από έναν στατιστικό υπολογισμό βασισμένο στον συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν σε REYATAZ σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες και άλλες διαθέσιμες κλινικές δοκιμές (n=2.321).

<sup>β</sup> Βλέπε περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες λεπτομέρειες.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Μεταβολικές παράμετροι

Σωματικό βάρος και επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και γλυκόζη μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας με REYATAZ.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η πιο συχνά αναφερθείσα εργαστηριακή ανωμαλία σε ασθενείς που λαμβάνουν δοσολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν REYATAZ και έναν ή περισσότερους NRTI ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη αναφερθείσα κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση [μη συζευγμένη] χολερυθρίνη (87% Βαθμού 1, 2, 3 ή 4). Αύξηση Βαθμού 3 ή 4 της ολικής χολερυθρίνης σημειώθηκε στο 37% (6% Βαθμού 4). Μεταξύ



των ασθενών με προηγούμενη θεραπεία, στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρη εφάπαξ ημερησίως, για διάμεση διάρκεια 95 εβδομάδων, το 53% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4. Μεταξύ των ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρη εφάπαξ ημερησίως για διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδων, το 48% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες χαρακτηριστικές κλινικές εργαστηριακές ανωμαλίες (Βαθμού 3 ή 4) που αναφέρθηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών που ελάμβαναν δοσολογικά σχήματα που περιελάμβαναν REYATAZ και έναν ή περισσότερους NRTI περιλαμβάνουν: αυξημένη κίνηση της κρεατίνης (7%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (ALT/SGPT) (5%), χαμηλά ουδετερόφιλα (5%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση/γλουταμική-οξαλοξική αμινοτρανσφεράση ορού (AST/SGOT) (3%), και αυξημένη λιπάση (3%).

Στο δύο τοις εκατό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ παρουσιάστηκαν ταυτόχρονα αυξήσεις Βαθμού 3-4 ALT/AST και Βαθμού 3-4 ολικής χολερυθρίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία κλινική μελέτη, τη μελέτη AI424-020, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών, οι οποίοι έλαβαν ή τη σύνθεση της πόσιμης κόνεως ή τη σύνθεση των καψακίων, είχαν μια μέση διάρκεια θεραπείας με REYATAZ 115 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτή τη μελέτη μπορεί συνολικά να συγκριθεί με αυτό των ενηλίκων. Και οι δύο ασυμπτωματικοί πρώτου βαθμού (23%) και δευτέρου βαθμού (1%) κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί αναφέρονταν σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότερα αναφερόμενη εργαστηριακή ανωμαλία σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγήτο REYATAZ ήταν η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ( $\geq 2,6$  φορές ULN, Βαθμός 3-4) που εμφανίστηκε στο 45% των ασθενών.

Στις κλινικές μελέτες AI424-397 και AI424-451, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 11 ετών είχαν μια μέση διάρκεια θεραπείας με πόσιμη κόνις REYATAZ 80 εβδομάδων. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτές τις μελέτες μπορεί συνολικά να συγκριθεί με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες με παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότερα αναφερόμενες εργαστηριακές ανωμαλίες σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγούνταν πόσιμη κόνις REYATAZ ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη ( $\geq 2,6$  φορές υψηλότερη από το ULN, Βαθμού 3-4, 16 %) και αυξημένη αμυλάση (Βαθμού 3-4, 33 %), η οποία γενικά ήταν μη παγκρεατικής προέλευσης. Αύξηση των επιπέδων ALT αναφέρθηκε πιο συχνά σε αυτές τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C*

Μεταξύ 1.151 ασθενών που ελάμβαναν αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως, οι 177 ασθενείς είχαν συνοδό χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, και μεταξύ των 655 ασθενών που ελάμβαναν αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως, οι 97 ασθενείς είχαν συνοδό χρόνια ηπατίτιδα Β ή C. Οι ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες κατά την έναρξη της θεραπείας από αυτούς χωρίς χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συχνότητα των αυξήσεων της χολερυθρίνης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς ιογενή ηπατίτιδα. Η συχνότητα της εμφανιζόμενης κατά τη θεραπεία ηπατίτιδας ή αυξήσεων των τρανσαμινάσων στους ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ήταν συγκρίσιμες μεταξύ του REYATAZ και των συγκρινόμενων με αυτό θεραπευτικών σχημάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία σε ανθρώπους με οξεία λήψη υπερβολικής δοσολογίας του REYATAZ είναι περιορισμένη. Μεμονωμένες δόσεις έως 1.200 mg έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές χωρίς να εμφανισθούν συμπτωματικές δυσμενείς επιδράσεις. Σε υψηλές δόσεις που οδηγούν σε υψηλές εκθέσεις στο φάρμακο, μπορεί να εμφανισθούν ίκτερος, κυρίως οφειλόμενος στην έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία (χωρίς συνοδές αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας) ή επιμηκύνσεις του διαστήματος PR (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με REYATAZ πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, περιλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), καθώς και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εάν ενδείκνυται, απομάκρυνση της μη απορροφηθείσας αταζαναβίρης μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση ενεργού άνθρακα για να απομακρύνει το μη απορροφηθέν φάρμακο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με REYATAZ. Αφού η αταζαναβίρη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό από το ήπαρ και είναι εκτεταμένα συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι ωφέλιμη στην απομάκρυνση κατά σημαντικό βαθμό αυτού του φαρμάκου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ικά για συστηματική χρήση, αναστολείς της πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05A E08

#### Μηχανισμός δράσης:

Η αταζαναβίρη είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης (PI) του αζαπεπτιδίου του HIV-1. Η χημική ένωση εκλεκτικά αποκλείει την επεξεργασία των ιικών Gag-Pol πρωτεϊνών στα προσβεβλημένα από τον HIV-1 κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό ώριμων σωματίων του ιού και την προσβολή άλλων κυττάρων.

*Αντι-ική δραστηριότητα in vitro:* η αταζαναβίρη εμφανίζει αντι-HIV-1 (συμπεριλαμβανομένων όλων των κλάδων που εξετάστηκαν) και αντι-HIV-2 δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια.

#### **Αντοχή**

*Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία*

Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν αταζαναβίρη χωρίς ενίσχυση, η υποκατάσταση I50L, μερικές φορές σε συνδυασμό με μια αλλαγή A71V, είναι η χαρακτηριστική υποκατάσταση αντοχής για την αταζαναβίρη. Τα επίπεδα αντοχής στην αταζαναβίρη κυμάνθηκαν από 3,5-πλάσια έως 29-πλάσια χωρίς ένδειξη φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής σε άλλους PI. Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν ενισχυμένη αταζαναβίρη, η υποκατάσταση I50L δεν εμφανίστηκε σε κανένα ασθενή χωρίς αρχικές υποκαταστάσεις PI. Η υποκατάσταση N88S έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία στην αταζαναβίρη (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Ενώ θα μπορούσε να συμβάλλει στη μειωμένη ευαισθησία στην αταζαναβίρη όταν συμβαίνει με άλλες υποκαταστάσεις πρωτεασών, σε κλινικές μελέτες η N88S από μόνη της, δεν οδηγεί πάντοτε σε φαινοτυπική αντίσταση στην αταζαναβίρη ή δεν έχει μια συνεπή επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα.

#### **Πίνακας 3. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 138, 96 εβδομάδες)**

<b>Συχνότητα</b>	<b>de novo υποκατάσταση PI (n=26)<sup>a</sup></b>
>20%	καμιά
10-20%	καμιά

<sup>a</sup> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

Η υποκατάσταση M184I/V εμφανίστηκε σε 5/26 ασθενείς REYATAZ/ριτοναβίρης και 7/26 ασθενείς λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, με ιολογική αποτυχία.

#### *Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία*

Στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας από τις Μελέτες 009, 043 και 045, 100 στελέχη ασθενών χαρακτηριζόμενων ως ιολογικές αποτυχίες σε θεραπεία που περιελάμβανε είτε αταζαναβίρη, αταζαναβίρη + ριτοναβίρη ή αταζαναβίρη + σακουιναβίρη προσδιορίστηκαν να έχουν αναπτύξει ανοχή στην αταζαναβίρη. Από τα 60 στελέχη ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε είτε αταζαναβίρη ή αταζαναβίρη + ριτοναβίρη, 18 (30%) έδειξαν τον φαινότυπο I50L που περιγράφηκε προηγουμένως σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

#### **Πίνακας 4. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 045, 48 εβδομάδες)**

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

<sup>α</sup> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

<sup>β</sup> Δέκα ασθενείς είχαν αρχική φαινοτυπική ανοχή στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη (μεταβολή κατά φορές [FC]>5,2). Η ευαισθησία FC στην κυτταροκαλλιέργεια σε σχέση με την αναφορά του φυσικού τύπου προσδιορίστηκε με χρήση PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, Η.Π.Α.)

Καμιά από τις de novo υποκαταστάσεις (βλέπε Πίνακα 4) δεν είναι ειδικές για την αταζαναβίρη και πιθανόν να αντανakλούν επανεμφάνιση συσσωρευμένης ανοχής στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη του πληθυσμού με προηγούμενη θεραπεία της Μελέτης 045.

Η ανοχή στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας εμφανίζεται κυρίως δια της συσσώρευσης των κύριων και δευτερευόντων υποκαταστάσεων ανοχής που περιγράφηκαν προηγουμένως ότι ενέχονται στην ανοχή των αναστολέων της πρωτεάσης.

#### **Κλινικά αποτελέσματα**

*Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας*

Η μελέτη 138 είναι μια διεθνής τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία θεραπείας, που συνέκρινε REYATAZ/ριτοναβίρη (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως), το καθένα σε συνδυασμό με σταθερή δόση τενοφοβίρης δισοπροξίλης φουμαρικής /εμτρισιταβίνης (300 mg/200 mg δισκία εφάπαξ ημερησίως). Το σκέλος REYATAZ/ριτοναβίρης έδειξε παρόμοια (όχι κατώτερη) αντι-ική αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενος με τον βραχίονα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όπως αξιολογήθηκε από την αναλογία των ασθενών με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα (Πίνακας 5).

Η ανάλυση των δεδομένων από 96 εβδομάδες θεραπείας κατέδειξε τη διάρκεια της αντι-ικής δραστηριότητας (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 138<sup>α</sup>**

Παράμετρος	REYATAZ/ριτοναβίρη <sup>β</sup> (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=440		Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη <sup>γ</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) n=443	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>δ</sup>	78	74	76	68
Εκτίμηση διαφοράς [95% CI] <sup>δ</sup>	Εβδομάδα 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Εβδομάδα 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο <sup>ε</sup>	86 (n=392 <sup>στ</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Εκτίμηση διαφοράς <sup>ε</sup> [95% CI]	Εβδομάδα 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Εβδομάδα 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, % ανά Χαρακτηριστικό Αναφοράς<sup>δ</sup></b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 αντίγραφα/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Μέτρηση CD4 <50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 έως <100 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 έως <200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>				
Όλοι οι ασθενείς	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup> ανά Χαρακτηριστικό Αναφοράς</b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 αντίγραφα/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>α</sup> Η μέση τιμή αναφοράς των κυττάρων CD4 ήταν 214 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 2 έως 810 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,94 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> REYATAZ/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> Λοπιναβίρη/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες.

<sup>ε</sup> Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο: Αποκλεισμένων των ασθενών που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη και εκείνων με μειζόνες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο.

<sup>στ</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

*Δεδομένα από την απόσυρση της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)*

**Μελέτη 136 (INDUMA)**

Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη μετά από μία φάση επαγωγής διάρκειας 26 έως 30 εβδομάδων με REYATAZ 300 mg + ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και δύο NRTI, το μη ενισχυμένο REYATAZ 400 mg άπαξ ημερησίως και δύο NRTI χορηγούμενα κατά τη διάρκεια μίας φάσης συντήρησης 48 εβδομάδων (n=87) επέδειξε παρόμοια αντι-ική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το REYATAZ + ριτοναβίρη και δύο NRTI (n=85) σε άτομα με λοίμωξη από HIV με πλήρη καταστολή της αντιγραφής του HIV, όπως αξιολογήθηκε από το ποσοστό των ατόμων με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml: 78% των ατόμων που έλαβαν μη ενισχυμένο

REYATAZ και δύο NRTI συγκριτικά με 75% των ατόμων που έλαβαν REYATAZ + ριτοναβίρη και δύο NRTI.

Σε έντεκα άτομα (13%) από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένο REYATAZ και 6 άτομα (7%) από την ομάδα που έλαβε REYATAZ + ριτοναβίρη παρατηρήθηκε ιολογική υποτροπή. Τέσσερα άτομα από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένο REYATAZ και 2 άτομα από την ομάδα που έλαβε REYATAZ + ριτοναβίρη είχαν HIV RNA > 500 αντίγραφα/ml κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Σε κανένα άτομο από καμία ομάδα δεν εμφανίστηκε ανοχή στους αναστολείς της πρωτεάσης. Σε 2 άτομα από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένο REYATAZ και 1 άτομο από την ομάδα που έλαβε REYATAZ + ριτοναβίρη ανιχνεύθηκε η υποκατάσταση M184V στην αναστροφή μεταγραφάση, η οποία σχετίζεται με ανοχή στη λαμβουδίνη και την εμτρισιταβίνη.

Τα περιστατικά διακοπής της θεραπείας στην ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένο REYATAZ ήταν λιγότερα (1 έναντι 4 ατόμων στην ομάδα που έλαβε REYATAZ + ριτοναβίρη). Υπήρχαν λιγότερα περιστατικά υπερχοληρυθριναιμίας και ίκτερου στην ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένο REYATAZ σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε REYATAZ + ριτοναβίρη (18 και 28 άτομα, αντίστοιχα).

*Σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία*

Η μελέτη 045 είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που συγκρίνει το συνδυασμό REYATAZ /ριτοναβίρης (300/100 mg εφάπαξ ημερησίως) και REYATAZ / σακουιναβίρης (400/1.200 mg εφάπαξ ημερησίως), προς το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη (400/100 mg συνδυασμού σταθερής δόσης δύο φορές ημερησίως), κάθε ένα σε συνδυασμό με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8) και έναν NRTI, σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία σε δύο ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν τουλάχιστον έναν PI, NRTI και NNRTI. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, ο μέσος χρόνος προηγούμενης έκθεσης σε αντιρετροϊκή θεραπεία ήταν 138 εβδομάδες για τους PI, 281 εβδομάδες για τους NRTI και 85 εβδομάδες για τους NNRTI. Κατά την έναρξη, το 34% των ασθενών ελάμβαναν έναν PI και το 60% έναν NNRTI. Δέκα πέντε από τους 120 (13%) ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με REYATAZ + ριτοναβίρη και 17 από τους 123 (14%) των ασθενών στο σκέλος θεραπείας με λοπιναβίρη + ριτοναβίρη είχαν τέσσερις ή περισσότερες από τις PI υποκαταστάσεις L10, M46, I54, V82, I84 και L90. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών στη μελέτη αυτή είχαν ένα ιικό στέλεχος με λιγότερες από δύο υποκαταστάσεις NRTI.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρονικά μεσοσταθμισμένος μέσος όρος της διαφοράς της μεταβολής από την έναρξη του HIV RNA σε διάστημα 48 εβδομάδων (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Εβδομάδα 48<sup>α</sup> και την Εβδομάδα 96 (Μελέτη 045)**

Παράμετρος	ATV/RTV <sup>β</sup> (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=120		LPV/RTV <sup>γ</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) n=123		Χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>δ</sup> ]	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>						
Όλοι οι ασθενείς	-1,93 (n=90 <sup>ε</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %<sup>ζ</sup> (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</b>						
Όλοι οι ασθενείς	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI,<sup>η</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>						
Όλοι οι ασθενείς	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>α</sup> Η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη, ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 14 έως 1.543 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και το μέσο επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,4 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

<sup>β</sup> ATV/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> LPV/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Διάστημα εμπιστοσύνης.

<sup>ε</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

<sup>στ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες. Οι ανταποκρινόμενοι υπό LPV/RTV που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία πριν την Εβδομάδα 96 αποκλείονται από την ανάλυση της Εβδομάδας 96. Το ποσοστό των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml ήταν 53% και 43% για ATV/RTV και 54% και 46% για LPV/RTV στις εβδομάδες 48 και 96 αντίστοιχα.

<sup>η</sup> Επιλεγμένες υποκαταστάσεις περιλαμβάνουν κάθε μεταβολή στις θέσεις L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, και L90 (0-2, 3, 4 ή περισσότερα) στην αρχική κατάσταση.

NA = μη εφαρμόσιμο.

Κατά τις 48 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές των επιπέδων HIV RNA από την αρχική κατάσταση για τους συνδυασμούς REYATAZ + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν παρόμοιες (μη κατωτερότητα). Ελήφθησαν συγκλίνοντα αποτελέσματα με την μέθοδο ανάλυσης της μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης (χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά της μεταβολής 0,11, 97,5% διάστημα εμπιστοσύνης [-0,15, 0,36]). Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, αποκλείοντας τις τιμές που έλειπαν, οι αναλογίες των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml (< 50 αντίγραφα/ml) στο βραχίονα του σχήματος REYATAZ + ριτοναβίρη και στο σκέλος του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 55% (40%) και 56% (46%), αντιστοίχως.

Κατά τις 96 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές του HIV RNA από την έναρξη για τους συνδυασμούς REYATAZ + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη πληρούσαν τα κριτήρια για μη κατωτερότητα με βάση τις παρατηρηθείσες περιπτώσεις. Ελήφθησαν συνεπή αποτελέσματα με τη μέθοδο ανάλυσης της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης. Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, εξαιρώντας τις τιμές που λείπουν, τα ποσοστά των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml (< 50 αντίγραφα/ml) για το συνδυασμό REYATAZ + ριτοναβίρη ήταν 84% (72%) και για το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 82% (72%). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κατά τη στιγμή της ανάλυσης των 96 εβδομάδων, το 48% συνολικά των ασθενών παρέμεναν στη μελέτη.

Το σχήμα REYATAZ + σακουιναβίρη απεδείχθη υποδεέστερο του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, ασφάλειας, ανοχής και αποτελεσματικότητας του REYATAZ βασίζεται σε δεδομένα από την ανοικτού τύπου πολυκεντρική κλινική δοκιμή AI424-020 που διεξήχθη σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 21 ετών. Συνολικά σε αυτή τη μελέτη, 182 παιδιατρικοί ασθενείς (81 που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή και 101 που έχουν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή) έλαβαν εφάπαξ ημερησίως REYATAZ (σε μορφή καψακίου ή κόπωσης), με ή χωρίς ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με δύο NRTI.

Τα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση της αταζαναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη) σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 6 ετών.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν στους 41 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών που έλαβαν καψάκια REYATAZ με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αγωγή, η μέτρηση της μέσης τιμής αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 2 έως 800 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4.67 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3.70 έως 5.00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για παιδιατρικούς ασθενείς που ήδη έχουν λάβει αγωγή, η μέτρηση της μέσης τιμής αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 522 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 100 έως 1.157 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του πλάσματος HIV-1 RNA ήταν 4.09 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3.28 έως 5.00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

**Πίνακας 7: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών) στην Εβδομάδα 48 (Μελέτη AI424-020)**

Παράμετρος	Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά αγωγή Καψάκια REYATAZ /ριτοναβίρη (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=16	Ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αγωγή Καψάκια REYATAZ /ριτοναβίρη (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %<sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 αντίγραφα/ml, %<sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI,<sup>γ</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι<sup>δ</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> ITT ανάλυση, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες

<sup>b</sup> Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών.

<sup>γ</sup> PI μείζων L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI ελάσσων: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>δ</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με στοιχεία για την αντίσταση στην έναρξη της μελέτης

NA = μη εφαρμόσιμο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης αξιολογήθηκε σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων. Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης δείχνει μια μη γραμμική κατανομή.

**Απορρόφηση:** σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες), πολλαπλές δόσεις REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως και με φαγητό έδωσαν μια γεωμετρική μέση (CV%) τιμή C<sub>max</sub> της αταζαναβίρης 4466 (42%) ng/ml, με χρόνο για το C<sub>max</sub> περίπου 2,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) C<sub>min</sub> και AUC της αταζαναβίρης ήταν 654 (76%) ng/ml και 44.185 (51%) ng•h/ml, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV (n=13), πολλαπλές δόσεις REYATAZ 400 mg (χωρίς ριτοναβίρη) άπαξ ημερησίως με τροφή έδωσαν μια γεωμετρική μέση τιμή (CV%) C<sub>max</sub> για την αταζαναβίρη 2.298 (71) ng/ml, με χρόνο έως τη C<sub>max</sub> περίπου 2,0 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) των C<sub>min</sub> και AUC για την αταζαναβίρη ήταν 120 (109) ng/ml και 14.874 (91) ng•h/ml, αντίστοιχα.

**Επίδραση τροφής:** η συγχορήγηση REYATAZ και ριτοναβίρης με φαγητό βελτιστοποιεί τη βιοδιαθεσιμότητα της αταζαναβίρης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg REYATAZ και δόσης 100 mg ριτοναβίρης με ένα ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 33% αύξηση της AUC και 40% αύξηση της C<sub>max</sub> και της συγκέντρωσης 24 ώρου της αταζαναβίρης σε σύγκριση με τη κατάσταση νηστείας. Η συγχορήγηση με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, δεν επηρέασε την AUC της αταζαναβίρης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας και η C<sub>max</sub> ήταν εντός του 11% των τιμών νηστείας. Η συγκέντρωση 24-ώρου μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά αυξήθηκε κατά περίπου 33% λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Η μέση T<sub>max</sub> αυξήθηκε από 2,0 σε 5,0 ώρες. Η χορήγηση REYATAZ με ριτοναβίρη είτε με ελαφρύ γεύμα ή με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε το συντελεστή διακύμανσης για την AUC και την C<sub>max</sub> κατά περίπου 25% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Για να ενισχυθεί η βιοδιαθεσιμότητα και να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση, το REYATAZ πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

**Κατανομή:** η αταζαναβίρη δεσμεύεται περίπου κατά 86% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, για εύρος συγκεντρώσεων από 100 έως 10.000 ng/ml. Η αταζαναβίρη δεσμεύεται και από το άλφα-1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ (alpha-1-acid glycoprotein -AAG) και την λευκοματίνη σε παρόμοιο βαθμό (89% και 86%, αντίστοιχα, στα 1.000 ng/ml). Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα για 12 εβδομάδες, η αταζαναβίρη ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το σπέρμα.

**Μεταβολισμός:** μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποίησαν μικροσώμα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A4 σε οξυγονωμένους μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες στη συνέχεια απεκκρίνονται στη χολή είτε ελεύθεροι είτε σαν γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Συμπληρωματικές, μικρότερης σημασίας μεταβολικές οδοί ήταν η N-απαλκυλίωση και η υδρόλυση. Δύο ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες της αταζαναβίρης στο πλάσμα έχουν χαρακτηριστεί. Κανένας μεταβολίτης δεν έδειξε αντι-ική δράση *in vitro*.

**Αποβολή:** μετά από μία μόνη δόση 400-mg <sup>14</sup>C-αταζαναβίρης, το 79% και το 13% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα. Το αναλλοίωτο φάρμακο αντιστοιχεί περίπου στο 20% και το 7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα. Η μέση απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα ήταν 7% μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης 800 mg εφάπαξ ημερησίως. Στους ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες) η μέση τιμή ημιζωής εντός του δοσολογικού διαστήματος για την αταζαναβίρη ήταν 12 ώρες στη σταθερή κατάσταση μετά από δόση 300 mg καθημερινά με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

**Νεφρική δυσλειτουργία:** σε υγιή άτομα, η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης αταζαναβίρης ήταν περίπου το 7% της χορηγηθείσας δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για REYATAZ με ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το REYATAZ (χωρίς ριτοναβίρη) έχει μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=20), περιλαμβανομένων εκείνων σε αιμοδιύλιση, σε πολλαπλές δόσεις των 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Παρόλο που αυτή η μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς (π.χ. δεν μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις του αδέσμευτου φαρμάκου), τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αταζαναβίρης



μειώθηκαν κατά 30% έως 50% σε ασθενείς που υπόκειντο σε αιμοδιύλιση, έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστός. (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

**Ηπατική δυσλειτουργία:** η αταζαναβίρη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Το REYATAZ (χωρίς ριτοναβίρη) έχει μελετηθεί σε ενήλικα άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (14 άτομα Κατηγορίας B κατά Child-Pugh και 2 άτομα Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg. Η μέση  $AUC_{(0-\infty)}$  ήταν κατά 42% μεγαλύτερη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία από ότι σε υγιή άτομα. Η μέση ημιζωή της αταζαναβίρης σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία ήταν 12,1 ώρες έναντι 6,4 ωρών σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης μετά από δόση 300 mg με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη αναμένεται να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

**Ηλικία/Φύλο:** μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης διεξήχθη σε 59 υγιείς άνδρες και γυναίκες (29 νεαρής ηλικίας, 30 ηλικιωμένους). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική βασισόμενες στην ηλικία ή το φύλο.

**Φυλή:** μια φαρμακοκινητική ανάλυση των δειγμάτων του πληθυσμού των κλινικών μελετών της Φάσης II έδειξε ότι δεν υπάρχει επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης.

#### Κύηση:

Τα στοιχεία φαρμακοκινητικής από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV που λαμβάνουν REYATAZ καψάκια με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

#### Πίνακας 8: Σταθερή κατάσταση της Φαρμακοκινητικής της Αταζαναβίρης με ριτοναβίρη σε Έγκυες Γυναίκες με λοίμωξη HIV σε μεταγενεατική κατάσταση

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg		
	2ο Τρίμηνο (n=9)	3ο Τρίμηνο (n=20)	Μετά τον τοκετό <sup>a</sup> (n=36)
$C_{max}$ ng/mL Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
$C_{min}$ ng/mL <sup>β</sup> Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και AUC της αταζαναβίρης βρέθηκαν να είναι περίπου 26-40% ψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό (4-12 εβδομάδες) από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές ψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό συγκρινόμενες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV.

<sup>β</sup>  $C_{min}$  είναι η συγκέντρωση 24 ώρες μετά τη δόση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει μια τάση προς μια υψηλότερη κάθαρση στα μικρότερα παιδιά ύστερα από κανονικοποίηση ως προς το βάρος του σώματος. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται μεγαλύτερη αναλογία μέγιστης προς κατώτατη τιμή, ωστόσο στις συνιστώμενες δόσεις, οι τιμές γεωμετρικού μέσου έκθεσης στην αταζαναβίρη ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  και AUC) στους παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, που έγιναν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, τα σχετιζόμενα με την αταζαναβίρη ευρήματα γενικά περιορίζονταν στο ήπαρ και περιελάμβαναν γενικά ελάχιστες έως μέτριες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων, σχηματισμό ηπατοκυτταρικών κενотоπίων και υπερτροφία καθώς επίσης και μονοκυτταρική ηπατική νέκρωση στους θήλεις ποντικούς μόνο. Οι συστηματικές εκθέσεις της αταζαναβίρης σε ποντικούς (άρρηνες), αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που σχετίζονταν με ηπατικές μεταβολές ήταν τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκε ημερήσια δόση 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Σε θηλυκούς ποντικούς, η έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόση που προκάλεσε μονοκυτταρική νέκρωση, ήταν 12 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που παρατηρείται σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκαν 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Η χοληστερόλη ορού και η γλυκόζη ήταν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες στους αρουραίους αλλά όχι στους ποντικούς ή στους σκύλους.

Κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, κλωνοποιημένος ανθρώπινος καρδιακός δίαυλος καλίου (hERG), ανεστάλη κατά 15% σε συγκέντρωση (30 μM) αταζαναβίρης, που αντιστοιχεί σε 30-πλάσια συγκέντρωση της ελεύθερης ουσίας στο  $C_{max}$  των ανθρώπων. Παρόμοιες συγκεντρώσεις αταζαναβίρης αύξησαν κατά 13% τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας ( $APD_{90}$ ) σε μελέτη ινών Purkinje από κουνέλια. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος PR, επιμήκυνση του διαστήματος QT και επιμήκυνση του συμπλέγματος QRS) παρατηρήθηκαν μόνο σε μια αρχική 2-εβδομάδων μελέτη από στόματος τοξικότητας που έγινε σε σκύλους. Μεταγενέστερες μελέτες από στόματος τοξικότητας 9- μηνών σε σκύλους δεν έδειξαν καμία ηλεκτροκαρδιογραφική αλλοίωση σχετιζόμενη με το φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών δεδομένων δεν είναι γνωστή. Πιθανές καρδιακές επιδράσεις του προϊόντος αυτού στους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλεισθούν (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Η πιθανότητα επιμήκυνσης του PR θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9).

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης στους αρουραίους, η αταζαναβίρη άλλαξε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επιδράσεις στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τις μητέρες. Σε κουνέλια που κυοφορούσαν, παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές βλάβες του στομάχου και των εντέρων σε νεκρά ή ετοιμοθάνατα θηλυκά κουνέλια σε δόσεις για τη μητέρα 2-πλάσιες και 4-πλάσιες από την υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε στην τελική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους με δόση τοξική για τη μητέρα. Η συστηματική έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόσεις που είχαν ως αποτέλεσμα τοξικότητα στη μητέρα ήταν τουλάχιστον ίση έως ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκαν 400 mg εφάπαξ ημερησίως.

Η αταζαναβίρη ήταν αρνητική σε ένα προσδιορισμό αναστροφής μετάλλαξης κατά Ames, αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές *in vitro* τόσο παρουσία όσο και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Σε μελέτες *in vivo* σε αρουραίους η αταζαναβίρη δεν προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών, βλάβη του DNA στο δωδεκαδάκτυλο (προσδιορισμός comet), ή μη προγραμματισμένη αποκατάσταση του DNA στο ήπαρ σε συγκεντρώσεις πλάσματος και ιστών μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούσαν διαιρέσεις *in vitro*.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με την αταζαναβίρη σε ποντικούς και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων μόνο σε θηλυκούς ποντικούς. Τα αυξημένα περιστατικά των καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων στους θηλυκούς ποντικούς ήταν πιθανώς απόρροια κυτταροτοξικών ηπατικών βλαβών που εκδηλώνονται με μονοκυτταρική νέκρωση και θεωρείται ότι δεν έχουν καμία σημασία για τους ανθρώπους στις προβλεπόμενες θεραπευτικές εκθέσεις. Δεν υπήρξαν ευρήματα ογκογένεσης σε αρσενικούς ποντικούς ή σε αρουραίους.

Η αταζαναβίρη αύξησε τη θολερότητα των κερατοειδών των βοοειδών σε μια *in vitro* μελέτη ερεθισμού του οφθαλμού, που δείχνει ότι μπορεί να είναι ερεθιστικό του οφθαλμού όταν έρχεται σε απ' ευθείας επαφή με τον οφθαλμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου: κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μπλε μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου και ινδικοκαρμίνιο (E132)

Λευκό μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξείδιο του αμμωνίου, προπυλενογλυκόλη και σιμεθικόνη

#### REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου: κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μπλε μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου και ινδικοκαρμίνιο (E132)

Λευκό μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξείδιο του αμμωνίου, προπυλενογλυκόλη και σιμεθικόνη

#### REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου: κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Λευκό μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξείδιο του αμμωνίου, προπυλενογλυκόλη και σιμεθικόνη

#### REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου: κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, μέλαν οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Λευκό μελάνι που περιέχει: κόμμεα λάκκας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξείδιο του αμμωνίου, προπυλενογλυκόλη και σιμεθικόνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που κλείνει με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 60 x 1 καψάκια: 10 κάρτες κυψελών των 6 x 1 καψακίων η κάθε μια σε διάτρητη κυψέλη Alu/Alu μιας μονάδας δόσης.

##### REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που κλείνει με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 60 x 1 καψάκια: 10 κάρτες κυψελών των 6 x 1 καψακίων η κάθε μια σε διάτρητη κυψέλη Alu/Alu μιας μονάδας δόσης.

##### REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), ή τρεις φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) που κλείνει με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 60 x 1 καψάκια: 10 κάρτες κυψελών των 6 x 1 καψακίων η κάθε μια σε διάτρητη κυψέλη Alu/Alu μιας μονάδας δόσης.

##### REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια

Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), ή τρεις φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) που κλείνει με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 30 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 30 x 1 καψάκια: 5 κάρτες κυψελών των 6 x 1 καψακίων η κάθε μια σε διάτρητη κυψέλη Alu/Alu μιας μονάδας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Μαρτίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REYATAZ 50 mg πόσιμη κόνις

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος 1,5 g πόσιμης κόνεως περιέχει 50 mg αταζαναβίρη (ως θειικό άλας)

Έκδοχο με γνωστή δράση: 63 mg ασπαρτάμης, 1305,15 mg σακχαρόζης ανά φακελίσκο (1,5 g πόσιμης κόνεως).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμη κόνις

Υπόλευκη έως ανοικτού κίτρινου χρώματος κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο πόσιμη κόνις REYATAZ, συγχρησιμοποιούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη HIV-1 ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Με βάση τα διαθέσιμα ιολογικά και κλινικά δεδομένα από τους ενήλικες ασθενείς, δεν αναμένεται κανένα όφελος σε ασθενείς με στελέχη ανθεκτικά σε πολλαπλούς αναστολείς της πρωτεάσης ( $\geq 4$  RI μεταλλάξεις). Η επιλογή του REYATAZ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί σε ατομικό έλεγχο ιικής αντοχής και στο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από ένα γιατρό έμπειρο στη διαχείριση της λοίμωξης HIV.

#### Δοσολογία

*Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg)*

Οι δόσεις της πόσιμης κόνεως αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στο σωματικό βάρος όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Η πόσιμη κόνις REYATAZ πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ριτοναβίρη και πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

**Πίνακας 1: Δόση πόσιμης κόνεως REYATAZ με ριτοναβίρη για παιδιατρικούς ασθενείς<sup>α</sup> (ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg)**

Βάρος σώματος (kg)	REYATAZ δόση εφάπαξ ημερησίως	ριτοναβίρη δόση εφάπαξ ημερησίως
5 έως κάτω από 15	200 mg (4 φακελίσκοι <sup>β</sup> )	80 mg <sup>γ</sup>
15 έως κάτω από 35	250 mg (5 φακελίσκοι <sup>β</sup> )	80 mg <sup>γ</sup>
τουλάχιστον 35	300 mg (6 φακελίσκοι <sup>β</sup> )	100 mg <sup>δ</sup>

<sup>α</sup> Οι συστάσεις όσον αφορά το χρόνο χορήγησης και τις μέγιστες δόσεις των συγχρησιμοποιούμενων αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστών των υποδοχέων H<sub>2</sub> στους ενήλικες, ισχύουν και για τους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

<sup>β</sup> Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg atazanavir.

<sup>γ</sup> Πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης.

<sup>δ</sup> Πόσιμο διάλυμα ή καψάκιο/δισκίο ριτοναβίρης.

Διατίθενται καψάκια REYATAZ για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 6 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και οι οποίοι μπορούν να καταπίνουν καψάκια (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα καψάκια REYATAZ). Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από τη μία σύνθεση στην άλλη, ενδέχεται να χρειαστεί αλλαγή της δόσης. Συμβουλευτείτε το δοσολογικό πίνακα για τη συγκεκριμένη σύνθεση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα καψάκια REYATAZ).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Το REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το REYATAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

##### *Κύηση και Λοχεία*

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης:

Το REYATAZ 300 mg μαζί με ριτοναβίρη 100 mg μπορεί να μην παρέχει επαρκή έκθεση στην αταζαναβίρη, ιδιαίτερα αν η δραστηριότητα της αταζαναβίρης ή ολόκληρου του σχήματος μπορεί να κατασταλεί λόγω ανοχής στο φάρμακο. Καθώς υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα και λόγω της διακύμανσης μεταξύ των ασθενών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο Παρακολούθησης της Θεραπευτικής Αγωγής (ΠΘΑ) για να διασφαλιστεί η επαρκής έκθεση.

Ο κίνδυνος μιας επιπλέον μείωσης της έκθεσης στην αταζαναβίρη αναμένεται όταν η αταζαναβίρη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν την έκθεσή της (π.χ., τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub>).

- Εάν απαιτείται τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή ένας ανταγωνιστής υποδοχέων H<sub>2</sub>, μπορεί να εξετασθεί με ΠΘΑ μια αύξηση της δόσης σε REYATAZ 400 mg με ριτοναβίρη 100 mg (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.2).
- Δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται το REYATAZ με ριτοναβίρη σε εγκύους ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν ταυτόχρονα τενοφοβίρη δισοπροξίλη και έναν ανταγωνιστή υποδοχέων H<sub>2</sub>.

Κατά τη διάρκεια της λοχείας:

Μετά την πιθανή μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, οι εκθέσεις σε αταζαναβίρη μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών μετά τον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, ασθενείς στην περίοδο λοχείας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, οι ασθενείς σε λοχεία θα πρέπει να ακολουθούν την ίδια σύσταση δοσολογίας όπως και οι μη εγκυμονούσες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για συγχρόνηση που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την έκθεση στην αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

##### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών)*

Το REYATAZ δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών και δεν συνιστάται λόγω του πιθανού κινδύνου για πυρηνικό ίκτερο.

#### Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

Η πόσιμη κόνις REYATAZ θα πρέπει να λαμβάνεται/χορηγείται μαζί με τροφή (π.χ. σάλτσα μήλου ή γιαούρτι) ή ροφήματα (π.χ. γάλα, βρεφικό γάλα ή νερό) για βρέφη που μπορούν να πιουν υγρά από κύπελλο. Για βρέφη μικρής ηλικίας (κάτω των 6 μηνών) που δεν μπορούν να φάνε στερεά τροφή ή να πιουν υγρά από κύπελλο, η πόσιμη κόνις REYATAZ θα πρέπει να αναμειγνύεται με βρεφικό γάλα και να δίδεται με μία σύριγγα ταΐσματος, η οποία διατίθεται στα φαρμακεία. Η χορήγηση του REYATAZ μαζί με βρεφικό γάλα χρησιμοποιώντας μιμιπερό δεν συνιστάται καθώς ενδέχεται να μη χορηγηθεί ολόκληρη η δόση.

Για λεπτομέρειες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση της πόσιμης κόνεως REYATAZ και για Οδηγίες Χρήσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγχορήγηση με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.5)

Συνδυασμός με ριφαμπικίνη με συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με τον αναστολέα PDE5 σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH) (βλέπε παράγραφο 4.5). Για συγχορήγηση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του ισόμορφου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 και έχουν στενά θεραπευτικά παράθυρα (π.χ., κουετιαπίνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, λουρασιδόνη, μεπεριδύλη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφυλάξεις σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5), λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας, συγκεκριμένα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με τον συνδυασμό glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*) (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η συγχορήγηση του REYATAZ με ριτοναβίρη σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg εφάπαξ ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ριτοναβίρης μπορεί να αλλοιώσει το προφίλ ασφαλείας της αταζαναβίρης (επιδράσεις στην καρδιά, υπερχολερυθριναιμία) και επομένως δεν συνιστάται. Μόνο όταν η αταζαναβίρη με τη ριτοναβίρη συγχορηγούνται με την εφαιβιρένζη, μια αύξηση δόσης της ριτοναβίρης στα 200 mg ημερησίως θα μπορούσε να εξετασθεί. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα παρακάτω).



## Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του REYATAZ δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C στους οποίους χορηγείται αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντι-ικτικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε να προσφύγετε επίσης και στη σχετική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να εξετάζεται η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, το REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### *Παράταση του διαστήματος QT*

Έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες ασυμπτωματικές παρατάσεις του διαστήματος PR με το REYATAZ σχετιζόμενες με τη δόση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος PR. Στους ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το REYATAZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο όταν το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί όταν συνταγογραφείται το REYATAZ σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επιμηκύνουν το διάστημα QT και/ή σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (βραδυκαρδία, συγγενές παρατεταμένο QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3)).

### *Αιμορροφιλικοί ασθενείς*

Σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B υποβαλλόμενους σε θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης, έχουν γίνει αναφορές για αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάρθρων. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή άρχισε εκ νέου, αν είχε διακοπεί. Έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση, αν και ο μηχανισμός της δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

### Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκύψει μια αύξηση βάρους και στα επίπεδα λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος. Τέτοιες μεταβολές μπορεί εν μέρει να σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Για τα λιπίδια, υπάρχουν μερικές φορές στοιχεία για επίδραση της θεραπείας, ενώ για την αύξηση βάρους δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη που να την συσχετίζει με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης γίνεται αναφορά στις καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον κατάλληλο κλινικό τρόπο.

Στις κλινικές μελέτες, το REYATAZ (με ή χωρίς ριτοναβίρη) έχει αποδειχθεί ότι επάγει την δυσλιπιδαιμία σε μικρότερη έκταση από τις ουσίες με τις οποίες συγκρίθηκε.

### Υπερχολερυθριναιμία

Αναστρέψιμες αυξήσεις της έμμεσης (μη συζευγμένης) χολερυθρίνης σχετιζόμενης με την παρεμπόδιση της UDP-glucurinosyl transferase (UGT) συνέβησαν σε ασθενείς που ελάμβαναν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών που συμβαίνουν με αυξημένη χολερυθρίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ θα πρέπει να αξιολογούνται για εναλλακτικές αιτιολογίες. Εναλλακτική αντιρετροϊκή θεραπεία για το REYATAZ μπορεί να εξετασθεί εάν ο ίκτερος ή ο ίκτερος του σκληρού χιτώνα του ματιού είναι μη αποδεκτός από έναν ασθενή. Η μείωση της δόσης της αταζαναβίρης δεν συνιστάται διότι μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη ανθεκτικότητας.

Η ινδιναβίρη σχετίζεται επίσης με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία λόγω της παρεμπόδισης της UGT. Οι συνδυασμοί του REYATAZ και της ινδιναβίρης δεν έχουν μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Χολολιθίαση

Έχει αναφερθεί χολολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα χολολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

### Χρόνια νεφρική νόσος

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας χρόνιας νεφρικής νόσου και της συσσωρευτικής έκθεσης σε αγωγή με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

### Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση έχει συσχετισθεί με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο πλαίσιο της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας με REYATAZ.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία REYATAZ. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημάδια και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Το REYATAZ θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί σοβαρό εξάνθημα.

Τα καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο αυτών των ενεργειών προέρχονται από την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση διακοπή οποιονδήποτε υπόπτων φαρμάκων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή DRESS σχετιζόμενα με τη χρήση του REYATAZ, δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει το REYATAZ.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός του REYATAZ με ατορβαστατίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του REYATAZ με νεβιραπίνη ή εφραβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.5). Εφόσον απαιτείται η συγχορήγηση του REYATAZ με έναν NNRTI, θα μπορούσε να εξετασθεί η περίπτωση αύξησης της δόσης τόσο του REYATAZ όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg, αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφραβιρένζη, υπό στενή κλινική παρακολούθηση.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η συγχορήγηση του REYATAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι αναστολείς PDE5 που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας: ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφούνται PDE5 αναστολείς (σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, ή βαρδεναφίλη) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση του REYATAZ με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με PDE5 όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και REYATAZ με ριτοναβίρη δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.

Στη πλειοψηφία των ασθενών, αναμένεται μια μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη. Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση REYATAZ/ριτοναβίρης και φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει αυξημένες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη σαλμετερόλη. Η συγχορήγηση σαλμετερόλης και REYATAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η απορρόφηση της αταζαναβίρης μπορεί να μειωθεί σε καταστάσεις όπου το γαστρικό pH αυξάνεται ανεξαρτήτως αιτίας.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του REYATAZ με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5). Εφόσον κριθεί ότι ο συνδυασμός του REYATAZ με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων είναι αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης του REYATAZ σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης· δεν πρέπει να υπερβαίνονται δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με 20 mg ομεπραζόλης.

Η συγχορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα άλλα από τη νοργεστιμάτη δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Ασφάλεια*

Ασυμπτωματική παράταση του διαστήματος PR ήταν συχνότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικους. Ο ασυμπτωματικός πρώτου και δεύτερου βαθμού αποκλεισμός AV αναφέρθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος PR. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολλοκοιλιακός αποκλεισμός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το REYATAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου. Προτείνεται καρδιακός έλεγχος που βασίζεται στην παρουσία κλινικών ευρημάτων (π.χ., βραδυκαρδία).

#### *Αποτελεσματικότητα*

Η αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν είναι αποτελεσματική σε ιικά στελέχη που περιλαμβάνουν πολλαπλές μεταλλάξεις αντίστασης.

### Έκδοχα

#### *Φαινυλκετονουρία*

Η πόσιμη κόνις REYATAZ περιέχει ασπαρτάμη ως γλυκαντικό παράγοντα. Η ασπαρτάμη αποτελεί πηγή φαινυλαλανίνης και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να μην είναι κατάλληλη για άτομα με φαινυλκετονουρία.

#### *Διαβητικός πληθυσμός*

Η πόσιμη κόνις REYATAZ περιέχει 1305,15 mg σακχαρόζης ανά φακελίσκο. Για τη συνιστώμενη παιδιατρική δοσολογία, η πόσιμη κόνις REYATAZ περιέχει 3915,45 mg σακχαρόζης ανά 150 mg αταζαναβίρης, 5220,60 mg σακχαρόζης ανά 200 mg αταζαναβίρης, 6525,75 mg σακχαρόζης ανά 250 mg αταζαναβίρης και 7830,90 mg σακχαρόζης ανά 300 mg αταζαναβίρης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Όταν το REYATAZ και η ριτοναβίρη συγχορηγούνται, το μεταβολικό προφίλ αλληλεπίδρασης με φάρμακα για τη ριτοναβίρη μπορεί να επικρατήσει διότι η ριτοναβίρη είναι πιο δραστικός αποκλειστής του CYP3A4 από την αταζαναβίρη. Θα πρέπει να συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριτοναβίρη πριν από την έναρξη της θεραπείας με REYATAZ και ριτοναβίρη.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A4. Αναστέλλει τη λειτουργία του CYP3A4. Γι' αυτό το REYATAZ μαζί με ριτοναβίρη αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη: κουετιαπίνη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδύλη, τριαζολάμη, από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας, συγκεκριμένα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης αντενδείκνυται λόγω της αύξησης των συγκεντρώσεων του grazoprevir και του elbasvir στο πλάσμα και του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT που

σχετίζεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις του grazoprevir (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του REYATAZ με τον συνδυασμό glecaprevir/sofosbuvir σταθερής δόσης αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του glecaprevir και του sofosbuvir στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και αναστολέων πρωτεάσης, αντιρετροϊκών παραγόντων εκτός από αναστολείς πρωτεάσης και άλλων μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνονται στους παρακάτω πίνακες (η αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓” και η απουσία μεταβολής ως “↔”). Εάν υπάρχουν, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% (CI) εμφανίζονται σε παρενθέσεις. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Είναι σημαντικό ότι πολλές από τις μελέτες διεξήχθησαν χωρίς ενίσχυση της αταζαναβίρης, που δεν είναι το εγκεκριμένο θεραπευτικό της σχήμα.

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του REYATAZ και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
<b>ANTI-HCV ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Οι συγκεντρώσεις grazoprevir αυξήθηκαν σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε και αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση του REYATAZ και του elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του grazoprevir στο πλάσμα και μιας πιθανής σχετιζόμενης αύξησης του κινδύνου αύξησης της ALT (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Οι συγκεντρώσεις elbasvir αυξήθηκαν όταν συγχορηγήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	

<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg εφάπαξ δόση*</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Έλλειψη ορίων φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης 70-143%</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση στην έκθεση σε αταζαναβίρη και ριτοναβίρη. Αναμένεται: ↔ Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη</p> <p>Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης και του συνδυασμού sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir είναι η αναστολή των OATP1B, Pgp και CYP3A.</p>	<p>Η συγχορήγηση του REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν voxilaprevir αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του voxilaprevir. Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ με προϊόντα που περιέχουν voxilaprevir δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως*)</p>	<p>Glecaprevir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C<sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Έχει αναφερθεί επίδραση της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης στην πρώτη δόση του glecaprevir και του pibrentasvir.</p>	<p>Η συγχορήγηση του REYATAZ με τον συνδυασμό glecaprevir/pibrentasvir αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Η συγχορήγηση του REYATAZ με ριτοναβίρη και άλλους αναστολείς της πρωτεάσης δεν έχει μελετηθεί αλλά αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στους άλλους αναστολείς της πρωτεάσης. Συνεπώς, τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>		

<p><b>Ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Αταζαναβίρη C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Αταζαναβίρη C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση, ο συνδυασμός αταζαναβίρης 300 mg και ριτοναβίρης 100 mg (n=33) συγκρίθηκε με αταζαναβίρη 400 mg χωρίς ριτοναβίρη (n=28). Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Χρησιμοποιείται ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως για την ενίσχυση της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης.</p>
<p><b>Ινδιναβίρη</b></p>	<p>Η ινδιναβίρη σχετίζεται με έμμεση μη συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία λόγω αναστολής της UGT.</p>	<p>Η συγχορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και ινδιναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p><i>Νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i></p>		
<p><b>Λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως + ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης.</p>	<p>Με βάση αυτά τα δεδομένα και επειδή η ριτοναβίρη δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική των NRTI, η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.</p>
<p><b>Αβακαβίρη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με αβακαβίρη δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της αβακαβίρης.</p>	

<p><b>Διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH)</b>  <b>200 mg/σταβουδίνη 40 mg, και τα δύο εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Αταζαναβίρη, ταυτόχρονη χορήγηση με ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Αταζαναβίρη, χορηγηθείσα 1 ώρα μετά από ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης μειώθηκαν σημαντικά όταν συγχρηγήθηκε με διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH) και σταβουδίνη. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται σε μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης αυξανόμενου του pH, που σχετίζεται με την παρουσία αντιόξινου παράγοντα στα δισκία διδανοσίνης.  Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις διδανοσίνης και σταβουδίνης.</p>	<p>Η διδανοσίνη πρέπει να λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας 2 ώρες μετά τη λήψη του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με τροφή. Η συγχρηγήση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με σταβουδίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της σταβουδίνης.</p>
<p><b>Διδανοσίνη (καψάκια γαστροανθεκτικά) 400 mg εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Διδανοσίνη (με τροφή)  Διδανοσίνη AUC ↓34% (↓41% ↓27%)  Διδανοσίνη C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)  Διδανοσίνη C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης όταν χορηγήθηκε με γαστροανθεκτική διδανοσίνη, όμως η χορήγηση με την τροφή μείωσε τις συγκεντρώσεις της διδανοσίνης.</p>	



<p><b>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική ισοδυναμούν με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη.</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)* * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)* *</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση διαφόρων κλινικών μελετών, οι αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg συγχωρηγούμενα με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg (n=39) συγκρίθηκε αταζαναβίρη /ριτοναβίρη 300/100 mg (n=33).</p> <p>Η αποτελεσματικότητα REYATAZ/ριτοναβίρης σε συνδυασμό με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας καταδείχθηκε στην κλινική μελέτη 045 και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην κλινική μελέτη 138 (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της τενοφοβίρης δισοπροξίλης φουμαρικής είναι άγνωστος.</p>	
<p><b>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική ισοδυναμούν με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη.</p>	<p>Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη δισοπροξίλη, συμπεριλαμβανομένων και νεφρικών διαταραχών.</p>
<p><i>Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)</i></p>		
<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλο χορηγούμενο με τροφή Αταζαναβίρη AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)* *</p>	<p>Η συγχωρήγηση της εφαβιρένζης με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>

<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 200 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλο χορηγούμενο με τροφή Αταζαναβίρη AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Όταν συγκρίνεται με REYATAZ 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαβιρένζη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης εφαβιρένζης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4. ** Με βάση ιστορική σύγκριση.</p>	
<p><b>Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Νεβιραπίνη AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Νεβιραπίνη C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Νεβιραπίνη C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)  Αταζαναβίρη AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) *  *Όταν συγκριθεί με REYATAZ 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg χωρίς νεβιραπίνη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της νεβιραπίνης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4.</p>	<p>Η συγχρόνηση της νεβιραπίνης με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>
<p><i>Αναστολείς της Ενσωματάσης</i></p>		
<p><b>Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη/ριτοναβίρη)</p>	<p>Ραλτεγκραβίρη AUC ↑41% Ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↑24% Ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Ο μηχανισμός είναι η αναστολή του ενζύμου UGT1A1.</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τη ραλτεγκραβίρη.</p>
<p><b>ANTIBIOTIKA</b></p>		

<p><b>Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Κλαριθρομυκίνη AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH κλαριθρομυκίνη  14-OH κλαριθρομυκίνη AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης χαμηλότερες των θεραπευτικών. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης κλαριθρομυκίνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Δεν μπορεί να γίνει σύσταση μείωσης της δόσης. Συνεπώς εάν ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.</p>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
<p><b>Κετοконаζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης.</p>	<p>Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά με REYATAZ/ριτοναβίρη. Οι υψηλές δόσεις κετοконаζόλης και ιτρακοναζόλης (&gt; 200 mg/ημέρα) δε συνιστώνται.</p>
<p><b>Ιτρακοναζόλη</b></p>	<p>Η ιτρακοναζόλη, όπως η κετοконаζόλη, είναι ισχυρός αναστολέας καθώς και υπόστρωμα του CYP3A4.</p>	
	<p>Με βάση δεδομένα που ελήφθησαν από άλλους ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης και κετοконаζόλη, όπου η AUC της κετοконаζόλης έδειξε αύξηση κατά το 3πλάσιο, το REYATAZ/ριτοναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή της ιτρακοναζόλης.</p>	

<p><b>Βορικοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Ασθενείς με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Στη πλειοψηφία των ασθενών με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, αναμένεται μια μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη.</p>	<p>Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Τη στιγμή που απαιτείται θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός του γονότυπου του CYP2C19, αν είναι εφικτό.</p> <p>Συνεπώς, αν ο συνδυασμός είναι αναπόφευκτος, γίνονται οι ακόλουθες συστάσεις σύμφωνα με την κατάσταση CYP2C19:</p> <p>- σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση για την μείωση αποτελεσματικότητας τόσο της βορικοναζόλης (κλινικά σημάδια) όσο και της αταζαναβίρης (ιολογική ανταπόκριση).</p> <p>-σε ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βορικοναζόλη</p>
<p><b>Βορικοναζόλη 50 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>Αν ο προσδιορισμός του γονότυπου δεν είναι εφικτός, θα πρέπει να υπάρχει πλήρης παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.</p>
<p><b>Φλουκοναζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της φλουκοναζόλης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε REYATAZ/ριτοναβίρη με φλουκοναζόλη.</p>	<p>Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δοσολογίας για το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης και τη φλουκοναζόλη.</p>
<p><b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b></p>		

<p><b>Ριφαμπουτίνη 150 mg δύο φορές την εβδομάδα</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Ριφαμπουτίνη AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **  Ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **  Ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O- δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **  25-O- δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **  25-O- δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Όταν συγκρίνεται με τη ριφαμπουτίνη 150 mg εφάπαξ ημερησίως μόνο. Σύνολο ριφαμπουτίνης και 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνης AUC:</p> <p>Σε προηγούμενες μελέτες, η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης δεν μεταβλήθηκε με τη ριφαμπουτίνη.</p>	<p>Όταν συγχωρηγείται ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες (για παράδειγμα Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας επιβάλλεται λόγω της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση σε ριφαμπουτίνη. Περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης στα 150 mg δύο φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους η δόση των 150 mg 3 φορές την εβδομάδα δεν είναι ανεκτή. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα μπορεί να μην παρέχει τη μέγιστη έκθεση σε ριφαμπουτίνη ώστε να οδηγήσει σε κίνδυνο ανοχής στη ριφαμπουτίνη και θεραπευτική αποτυχία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.</p>
<p><b>Ριφαμπικίνη</b></p>	<p>Η ριφαμπικίνη είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει φανεί ότι προκαλεί μείωση της AUC της αταζαναβίρης κατά 72%, που μπορεί να επιφέρει ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντίστασης. Κατά τη διάρκεια προσαθειών αντιμετώπισης της μειωμένης έκθεσης μέσω αύξησης της δόσης του REYATAZ ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα αντιδράσεων από το ήπαρ.</p>	<p>Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και REYATAZ με συγχωρηγούμενη χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ</b></p>		

<b>Κουετιαπίνη</b>	Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το REYATAZ, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με κουετιαπίνη αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>Λουρασιδόνη</b>	Το REYATAZ αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα της λουρασιδόνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4.	Συγχορήγηση λουρασιδόνης με REYATAZ αντενδείκνυται διότι αυτό μπορεί να αυξήσει τη σχετιζόμενη με τη λουρασιδόνη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ</b>		
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub></i>		
<b>Χωρίς Τενοφοβίρη</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg εφάπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που δε λαμβάνουν τενοφοβίρη</b> , εάν συγχορηγούνται 300 mg REYATAZ μαζί με 100 mg ριτοναβίρης και ανταγωνιστές των υποδοχέων H <sub>2</sub> , τότε δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης προς 20 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως. Εφόσον απαιτείται υψηλότερη δόση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων H <sub>2</sub> (π.χ. φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως ή ισοδύναμο), μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση αύξησης της δόσης του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης από 300/100 mg σε 400/100 mg.
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Σε υγιείς εθελοντές με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε αυξημένη δόση 400/100 mg εφάπαξ ημερησίως		
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Με Τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική 300 mg εφάπαξ ημερησίως (ισοδύναμο με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη)</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg εφάπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική</b> , Εάν συγχορηγηθεί ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης με τενοφοβίρη δισοπροξίλη και έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων H <sub>2</sub> , συνιστάται αύξηση της δόσης του
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%) *	

<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%) *	REYATAZ σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης προς 40 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως.
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε μια αυξημένη δόση 400/100 mg εφάπαξ ημερησίως		
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%) *	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%) *	
<p>* Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως και φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη 300 mg όλα ως εφάπαξ δόση με τροφή. Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg <i>χωρίς τενοφοβίρη</i>, οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης αναμένεται να μειωθούν επιπλέον κατά περίπου 20%.</p> <p>Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης, λόγω της αύξησης του ενδογαστρικού pH από τους αναστολείς H<sub>2</sub>.</p>		
<i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</i>		
<b>Ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη (πμ): 2 ώρα μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)	Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με έναν αναστολέα της αντλίας

<p><b>Ομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (πμ): 1 ώρα μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Όταν συγκρίνεται προς την αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως. Η μείωση των AUC, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> δεν αντισταθμίστηκε όταν αυξημένη δόση REYATAZ/ριτοναβίρης (400/100 mg εφάπαξ ημερησίως) διαχωρίστηκε χρονικά από την ομεπραζόλη κατά 12 ώρες. Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αυτή η μείωση στην έκθεση της αταζαναβίρης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης καθώς το ενδογαστρικό pH αυξάνεται με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.</p>	<p>πρωτονίων κριθεί αναπόφευκτη, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης του REYATAZ σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να υπερβαίνονται δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με 20 mg ομεπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p><i>Αντιόξινα</i></p>		
<p><b>Αντιόξινα και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρυθμιστές pH</b></p>	<p>Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα μπορεί να είναι η συνέπεια του αυξημένου γαστρικού pH εφόσον αντιόξινα, συμπεριλαμβανομένων και φαρμακευτικών προϊόντων με ρυθμιστές pH, χορηγηθούν μαζί με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 1 ώρα μετά τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα με ρυθμιστή pH.</p>
<p><b>ΑΛΦΑ 1-ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b></p>		
<p><b>Αλφουζοσίνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από το συνδυασμό αταζαναβίρης /ριτοναβίρης.</p>	<p>Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με αλφουζοσίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<p><b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b></p>		
<p><i>Από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOAC)</i></p>		



<p><b>Απιξαμπάνη</b> <b>Ριβαροξαμπάνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 / και της P-gr από τον συνδυασμό REYATAZ /ριτοναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gr.</p> <p>Το REYATAZ είναι αναστολέας του CYP3A4. Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης με REYATAZ και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Δαβιγατράνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gr.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gr.</p> <p>Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση δαβιγατράνης με REYATAZ και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.</p>
<p><b>Εδοξαμπάνη</b></p>	<p>Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις εδοξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gr από τον συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gr.</p> <p>Η πιθανότητα αναστολής της P-gr από το REYATAZ δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.</p>	<p>Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της εδοξαμπάνης με REYATAZ.</p> <p>Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.5 της ΠΧτΠ της εδοξαμπάνης για τις κατάλληλες συστάσεις που αφορούν τη δοσολογία της εδοξαμπάνης για συγχορήγηση με αναστολείς της P-gr.</p>
<p><i>Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ</i></p>		
<p><b>Βαρφαρίνη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης είναι δυνατόν να επιφέρει μείωση ή, λιγότερο συχνά, αύξηση του INR (Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο).</p>	<p>Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του INR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.</p>
<p><b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b></p>		

<b>Καρβαμαζεπίνη</b>	Ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της καρβαμαζεπίνης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια μείωση της έκθεσης στο συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.	Η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με REYATAZ/ριτοναβίρη. Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στον ορό και προσαρμόστε τη δόση ανάλογα. Θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής απόκρισης των ασθενών.
<b>Φαιντοΐνη, φαινοβαρβιτάλη</b>	Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της φαιντοΐνης και/ή της φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής των CYP3A4 και CYP2C19. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της φαιντοΐνης/φαινοβαρβιτάλης, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η μείωση της έκθεσης στο συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.	Η φαινοβαρβιτάλη και η φαιντοΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με REYATAZ/ριτοναβίρη.  Όταν ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης συγχρησιμοποιείται είτε με φαιντοΐνη ή με φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να απαιτηθεί μια προσαρμογή στη δόση της φαιντοΐνης ή της φαινοβαρβιτάλης.  Θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής απόκρισης των ασθενών.
<b>Λαμοτριγίνη</b>	Η συγχρηγόηση της λαμοτριγίνης και του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής του UGT1A4.	Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.  Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης και προσαρμόστε τη δόση ανάλογα.
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		
<i>Αντινεοπλασματικά</i>		
<b>Ιρινοτεκάνη</b>	Η αταζαναβίρη αναστέλλει την UGT και μπορεί να παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης, με αποτέλεσμα αυξημένες τοξικότητες της ιρινοτεκάνης.	Εφόσον συγχρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης με ιρινοτεκάνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με την ιρινοτεκάνη.
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>		
<b>Κυκλοσπορίνη Τακρόλιμους Σιρόλιμους</b>	Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιούνται με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης λόγω αναστολής του CYP3A4.	Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μέχρις ότου τα επίπεδα στο πλάσμα έχουν σταθεροποιηθεί.

**ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ***Αντιαρρυθμικά*

<b>Αμιωδαρόνη, Συστηματική λιδοκαΐνη, Κινιδίνη</b>	Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με REYATAZ/ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της αμιωδαρόνης ή της συστηματικής λιδοκαΐνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A. Η κινιδίνη έχει στενό θεραπευτικό παράθυρο και αντενδείκνυται λόγω δυνητικής αναστολής του CYP3A από το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.	Επιβάλλεται προσοχή και παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων όταν είναι διαθέσιμη. Η ταυτόχρονη χρήση κινιδίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
--	---	---

*Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου*

<b>Μπεπριδΐλη</b>	Ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχωρήγηση με μπεπριδΐλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
-------------------	---	--

<b>Διλτιαζέμη 180 mg εφάπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)</b>	<p>Διλτιαζέμη AUC ↑125% (↑109% ↑141%)          Διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)          Διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Δεσακετυλο-διλτιαζέμη AUC ↑165% (↑145% ↑187%)          Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)          Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης. Υπήρξε μια αύξηση στο μέγιστο διάστημα PR σε σύγκριση με μονοθεραπεία αταζαναβίρης. Η συγχωρήγηση διλτιαζέμης και REYATAZ/ριτοναβίρης δεν έχει μελετηθεί. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης διλτιαζέμης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	Συνιστάται μια αρχική μείωση της δόσης κατά 50%, με επακόλουθη τιτλοδότηση όπως απαιτείται και ΗΚΓ παρακολούθηση.
---	--	---

<b>Βεραπαμίλη</b>	Οι συγκεντρώσεις ορού της βεραπαμίλης μπορεί να αυξηθούν από το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης λόγω αναστολής του CYP3A4.	Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγείται βεραπαμίλη με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης.
-------------------	--	--

**ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

<p><b>Φλουτικαζόνη προπιονική ενδορρινική 50 μg 4 φορές ημερησίως για 7 ημέρες</b> (ριτοναβίρη 100 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως)</p>	<p>Τα επίπεδα πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα εγγενή επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά περίπου 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορούν να αναμένονται όταν η προπιονική φλουτικαζόνη εισπνέεται. Επιδράσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου Cushing και καταστολή των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισέπνευσαν ή έλαβαν ενδορρινικά προπιονική φλουτικαζόνη. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A, πχ, βουδεσονίδη. Τα αποτελέσματα της υψηλής συστηματικής έκθεσης της φλουτικαζόνης στα επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι ακόμη άγνωστα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δεν συνιστάται εκτός εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας ξεπερνά τον κίνδυνο των συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4). Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση τοπικών και συστηματικών επιδράσεων ή η αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές που δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (πχ, beclomethasone). Επιπλέον, σε περίπτωση διακοπής των γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.</p>
<p><b>ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς PDE5</i></p>		
<p><b>Σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη</b></p>	<p>Οι σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να έχει αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αναστολέων PDE5 και μια αύξηση των οφειλόμενων σε PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων υπότασης, οπτικών μεταβολών και πριαπισμού. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς για αυτές τις πιθανές παρενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς PDE5 για στυτική δυσλειτουργία με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επίσης βλέπε ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ σε αυτόν τον πίνακα για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με σιλденаφίλη.</p>
<p><b>BOTANA</b></p>		
<p><b>Βότανο St. John's (Hypericum perforatum)</b></p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του βοτάνου St. John's με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων πλάσματος της αταζαναβίρης. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Η υπάρχει κίνδυνος απώλειας της θεραπευτικής δράσης και η ανάπτυξη αντίστασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>	<p>Η συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's αντενδείκνυται.</p>

**ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ**

<b>Αιθινυλοιστραδιόλη 25 µg + Νοργεστιμάτη</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	<p>Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Νοργεστιμάτη AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Νοργεστιμάτη C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Νοργεστιμάτη C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Ενώ η συγκέντρωση της αιθινυλοιστραδιόλης αυξήθηκε με μονοθεραπεία αταζαναβίρης, λόγω της αναστολής και του UGT και του CYP3A4 από την αταζαναβίρη, το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης αταζαναβίρης/ριτοναβίρης είναι η μείωση των επιπέδων της αιθινυλοιστραδιόλης, λόγω της επαγωγικής επίδρασης της ριτοναβίρης.</p> <p>Η αύξηση στην έκθεση σε προγεστίνη μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, ακμή και κηλίδες), επηρεάζοντας πιθανώς τη συμμόρφωση.</p>	<p>Εφόσον χορηγείται από στόματος αντισύλληψη μαζί με REYATAZ/ριτοναβίρη, συνιστάται το από στόματος αντισυλληπτικό να περιέχει τουλάχιστον 30 µg αιθινυλοιστραδιόλης και να υπενθυμίζεται στην ασθενή η αυστηρή συμμόρφωση με αυτό το αντισυλληπτικό δοσολογικό σχήμα. Η συγχορήγηση REYATAZ/ριτοναβίρης και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα άλλα από τη νοργεστιμάτη δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης.</p>
---	--	--

**ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

*Αναστολείς της αναγωγίας HMG-CoA*

<b>Σιμβαστατίνη Λοβαστατίνη</b>	<p>Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη είναι ισχυρά εξαρτώμενες από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους και η συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.</p>	<p>Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με REYATAZ αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>Ατορβαστατίνη</b>	<p>Ο κίνδυνος μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί επίσης να αυξηθεί με ατορβαστατίνη, η οποία επίσης μεταβολίζεται από το CYP3A4.</p>	<p>Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με REYATAZ δεν συνιστάται. Εάν η χρήση της ατορβαστατίνης κρίνεται αυστηρά απαραίτητη, η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>

<b>Πραβαστατίνη Φλουβαστατίνη</b>	Αν και δεν έχει μελετηθεί, υπάρχει η πιθανότητα για αύξηση στην έκθεση πραβαστατίνης ή φλουβαστατίνης όταν συγχωρηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης. Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2C9.	Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.
<i>Άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων</i>		
<b>Λομιταπίδη</b>	Η λομιταπίδη εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό της και η συγχωρήγηση με REYATAZ και ριτοναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.	Η συγχωρήγηση της λομιταπίδης με REYATAZ και ριτοναβίρη αντενδείκνυται λόγω του δυνητικού κινδύνου αισθητής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών και ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
<b>Σαλμετερόλη</b>	Η συγχωρήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις σαλμετερόλης και αύξηση των οφειλομένων στην σαλμετερόλη ανεπιθύμητων ενεργειών.  Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από το συνδυασμό αταζαναβίρης /ριτοναβίρης.	Η συγχωρήγηση σαλμετερόλης με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
<b>Βουπρενορφίνη, εφάπαξ ημερησίως, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Βουπρενορφίνη AUC ↑67% Βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑37% Βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑69%  Νορβουπρενορφίνη AUC ↑105% Νορβουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑61% Νορβουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑101%  Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή CYP3A4 και UGT1A1. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά.	Η συγχωρήγηση επιβάλλει κλινική παρακολούθηση για καταστολή και επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία. Μπορεί να εξετασθεί η περίπτωση μείωσης της δόσης της βουπρενορφίνης.
<b>Μεθαδόνη, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως)	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις μεθαδόνης. Δεδομένου ότι η χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση εάν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με REYATAZ και ριτοναβίρη, με βάση τα στοιχεία αυτά	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με REYATAZ και ριτοναβίρη.
<b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>		

<i>Αναστολείς PDE5</i>		
<b>Σιλденаφίλη</b>	<p>Η συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστολέα PDE5 και αύξηση των οφειλομένων στον αναστολέα PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από το συνδυασμό αταζαναβίρης /ριτοναβίρης.</p>	<p>Μια ασφαλής και αποτελεσματική δόση κατά τη συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης δεν έχει αποδειχθεί για σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη αντενδείκνυται όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
<i>Βενζοδιαζεπίνες</i>		
<b>Μιδαζολάμη Τριαζολάμη</b>	<p>Η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη μεταβολίζονται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των βενζοδιαζεπινών. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με βενζοδιαζεπίνες. Με βάση τα στοιχεία άλλων αναστολέων CYP3A4, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της μιδαζολάμης αναμένονται σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με τριαζολάμη ή από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης με παρεντερική μιδαζολάμη. Σε περίπτωση που ο συνδυασμός REYATAZ/ριτοναβίρης συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον, που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και ιατρική διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής ή/και παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ρύθμισης της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται περισσότερες της μιας δόσεις.</p>

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1000) καταδεικνύουν την απουσία εμβρυοτοξικών συγγενών ανωμαλιών από τη χρήση της αταζαναβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση του REYATAZ θα μπορούσε να αποφασισθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Στην κλινική δοκιμή AI424-182, χορηγήθηκε REYATAZ/ριτοναβίρη (300/100 mg ή 400/100 mg) σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη/λαμβουδίνη σε 41 έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου. Οι έξι στις 20 (30%) γυναίκες σε REYATAZ/ριτοναβίρη 300/100 mg και οι 13 στις 21 (62%) γυναίκες σε REYATAZ/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3-4 βαθμού υπερχολερυθριναιμία. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης στην κλινική δοκιμή AI424-182.

Η μελέτη αξιολόγησε 40 βρέφη που έλαβαν αντιρετροϊκή προφυλακτική θεραπεία (που δεν περιελάμβανε REYATAZ) και ήταν αρνητικά για HIV-1 DNA την ώρα της γέννησης ή/και τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό. Τρία από τα 20 βρέφη (15%) γεννήθηκαν από γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με REYATAZ/ριτοναβίρη 300/100 mg και τέσσερα από τα 20 βρέφη (20%) γεννήθηκαν από γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με REYATAZ/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3-4 βαθμού χολερυθρίνη. Δεν υπήρξαν ενδείξεις παθολογικού ίκτερου και έξι από τα 40 βρέφη αυτής της μελέτης έλαβαν φωτοθεραπεία για 4 ημέρες το μέγιστο. Δεν υπήρξε αναφορά περιπτώσεων πυρηνικού ίκτερου στα νεογνά.

Για προτεινόμενες δόσεις βλέπε παράγραφο 4.2 και για φαρμακοκινητικά δεδομένα βλέπε παράγραφο 5.2.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η χορήγηση REYATAZ στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης θα επιδεινώσει τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία και θα οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο των νεογνών και των βρεφών. Κατά την προ του τοκετού περίοδο, θα πρέπει να εξετάζεται επιπλέον παρακολούθηση.

#### Θηλασμός

Η αταζαναβίρη έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται στις γυναίκες που έχουν λοίμωξη HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφύγουν τη μετάδοση του HIV.

#### Γονιμότητα

Σε μία μη κλινική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη τροποποίησε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επίδραση στο ζευγάρι και στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιλαμβάνουν REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Το REYATAZ έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια και την ανοχή του σε θεραπεία συνδυασμού με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες 1.806 ενήλικων ασθενών, που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως (1.151 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 52 εβδομάδες και μέγιστη διάρκεια 152 εβδομάδες) ή REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως (655 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδων και μέγιστη διάρκεια 108 εβδομάδων).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως και των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως εκτός του ίκτερου και των αυξημένων επιπέδων ολικής χολερυθρίνης, που αναφέρθηκαν πιο συχνά με το REYATAZ μαζί με τη ριτοναβίρη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 400 mg εφάπαξ ημερησίως ή REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως, οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε σοβαρότητας



που αναφέρθηκαν πολύ συχνά με τουλάχιστον πιθανή σχέση με σχήματα που περιελάμβαναν REYATAZ και επιπλέον ένα ή περισσότερους NRTI ήταν ναυτία (20%), διάρροια (10%) και ίκτερος (13%). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν REYATAZ 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg, η συχνότητα του ίκτερου ήταν 19%. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο ίκτερος αναφέρθηκε εντός μερικών ημερών έως μερικών μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας χρόνιας νεφρικής νόσου και της συσσωρευτικής έκθεσης σε αγωγή με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών για το REYATAZ βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία εμπειρία. Η συχνότητα ορίζεται με την ακόλουθη αλληλουχία: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	όχι συχνές: υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης :</i>	όχι συχνές: σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση βάρους, ανορεξία, όρεξη αυξημένη
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, αϋπνία, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	συχνές: κεφαλαλγία όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή, αμνησία, ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	συχνές: ίκτερος των οφθαλμών
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: πολύμορφη ταχυκαρδία δίκληνη ριπιδίου <sup>α</sup> σπάνιες: παράταση QTc <sup>α</sup> , οίδημα, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: υπέρταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	όχι συχνές: δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	συχνές: έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, διάταση κοιλίας, αφθώδης στοματίτιδα, μετεωρισμός, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	συχνές: ίκτερος όχι συχνές: ηπατίτιδα, χολολιθίαση <sup>α</sup> , χολόσταση <sup>α</sup> σπάνιες: ηπατοσπληνομεγαλία, χολοκυστίτιδα <sup>α</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	συχνές: εξάνθημα όχι συχνές: πολύμορφο ερύθημα <sup>α,β</sup> , τοξικό εξάνθημα δέρματος <sup>α,β</sup> , εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και

	σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) <sup>α,β</sup> , αγγειοοίδημα <sup>α</sup> , κνίδωση, αλωπεκία, κνησμός σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α,β</sup> φλυκταινοπομοφολυγώδες εξάνθημα, έκζεμα, αγγειοδιαστολή
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	όχι συχνές: μυϊκή ατροφία, αρθραλγία, μυαλγία σπάνιες: μυοπάθεια
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	όχι συχνές: νεφρολιθίαση <sup>α</sup> , αιματουρία, πρωτεϊνουρία, συχουρία, διάμεση νεφρίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος <sup>α</sup> σπάνιες: άλγος νεφρού
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	όχι συχνές: γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	συχνές: κόπωση όχι συχνές: θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, πυρεξία, εξασθένιση σπάνιες: διαταραχή βάδισης

<sup>α</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία παρακολούθησης, όμως, οι συχνότητες εκτιμήθηκαν από έναν στατιστικό υπολογισμό βασισμένο στον συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν σε REYATAZ σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες και άλλες διαθέσιμες κλινικές δοκιμές (n=2.321).

<sup>β</sup> Βλέπε περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες λεπτομέρειες.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Μεταβολικές παράμετροι

Σωματικό βάρος και επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και γλυκόζη μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας με REYATAZ.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και σύνδρομο συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση REYATAZ (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η πιο συχνά αναφερθείσα εργαστηριακή ανωμαλία σε ασθενείς που λαμβάνουν δοσολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν REYATAZ και έναν ή περισσότερους NRTI ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη αναφερθείσα κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση [μη συζευγμένη] χολερυθρίνη (87% Βαθμού 1, 2, 3 ή 4). Αύξηση Βαθμού 3 ή 4 της ολικής χολερυθρίνης σημειώθηκε στο 37% (6% Βαθμού 4). Μεταξύ των ασθενών με προηγούμενη θεραπεία, στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρη εφάπαξ ημερησίως, για διάμεση διάρκεια 95 εβδομάδων, το 53% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4. Μεταξύ των ασθενών χωρίς προηγούμενη

θεραπεία στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρη εφάπαξ ημερησίως για διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδων, το 48% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες χαρακτηριστικές κλινικές εργαστηριακές ανωμαλίες (Βαθμού 3 ή 4) που αναφέρθηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών που ελάμβαναν δοσολογικά σχήματα που περιελάμβαναν REYATAZ και έναν ή περισσότερους NRTI περιλαμβάνουν: αυξημένη κινάση της κρεατίνης (7%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (ALT/SGPT) (5%), χαμηλά ουδετερόφιλα (5%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση/γλουταμική-οξαλοξική αμινοτρανσφεράση ορού (AST/SGOT) (3%), και αυξημένη λιπάση (3%).

Στο δύο τοις εκατό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ παρουσιάστηκαν ταυτόχρονα αυξήσεις Βαθμού 3-4 ALT/AST και Βαθμού 3-4 ολικής χολερυθρίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία κλινική μελέτη, τη μελέτη AI424-020, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών, οι οποίοι έλαβαν είτε τη σύνθεση της πόσιμης κόνεως είτε τη σύνθεση των καψακίων, είχαν μια μέση διάρκεια θεραπείας με REYATAZ 115 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτή τη μελέτη μπορεί συνολικά να συγκριθεί με αυτό των ενηλίκων. Και οι δύο ασυμπτωματικοί πρώτου βαθμού (23%) και δευτέρου βαθμού (1%) κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί αναφέρονταν σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότερη αναφερόμενη εργαστηριακή ανωμαλία σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγήτο REYATAZ ήταν η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ( $\geq 2,6$  φορές ULN, Βαθμού 3-4) που εμφανίστηκε στο 45% των ασθενών.

Στις κλινικές μελέτες AI424-397 και AI424-451, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 11 ετών είχαν μια μέση διάρκεια θεραπείας με πόσιμη κόνι REYATAZ 80 εβδομάδων. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτές τις μελέτες μπορεί συνολικά να συγκριθεί με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες με παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότερα αναφερόμενες εργαστηριακές ανωμαλίες σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγούνταν πόσιμη κόνις REYATAZ ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη ( $\geq 2,6$  φορές υψηλότερη από το ULN, Βαθμού 3-4, 16 %) και αυξημένη αμυλάση (Βαθμού 3-4, 33 %), η οποία γενικά ήταν μη παγκρεατικής προέλευσης. Αύξηση των επιπέδων ALT αναφέρθηκε πιο συχνά σε αυτές τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C*

Μεταξύ 1.151 ασθενών που ελάμβαναν αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως, οι 177 ασθενείς είχαν συνοδό χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, και μεταξύ των 655 ασθενών που ελάμβαναν αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως, οι 97 ασθενείς είχαν συνοδό χρόνια ηπατίτιδα Β ή C. Οι ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες κατά την έναρξη της θεραπείας από αυτούς χωρίς χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συχνότητα των αυξήσεων της χολερυθρίνης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς ιογενή ηπατίτιδα. Η συχνότητα της εμφανιζόμενης κατά τη θεραπεία ηπατίτιδας ή αυξήσεων των τρανσαμινάσων στους ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ήταν συγκρίσιμες μεταξύ του REYATAZ και των συγκρινόμενων με αυτό θεραπευτικών σχημάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία σε ανθρώπους με οξεία λήψη υπερβολικής δοσολογίας του REYATAZ είναι περιορισμένη. Μεμονωμένες δόσεις έως 1.200 mg έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές χωρίς να εμφανισθούν συμπτωματικές δυσμενείς επιδράσεις. Σε υψηλές δόσεις που οδηγούν σε υψηλές εκθέσεις στο φάρμακο, μπορεί να εμφανισθούν ίκτερος, κυρίως οφειλόμενος στην έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία (χωρίς συνοδές αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας) ή επιμηκύνσεις του διαστήματος PR (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με REYATAZ πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, περιλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), καθώς και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εάν ενδείκνυται, απομάκρυνση της μη απορροφηθείσας αταζαναβίρης μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση ενεργού άνθρακα για να απομακρύνει το μη απορροφηθέν φάρμακο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με REYATAZ. Αφού η αταζαναβίρη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό από το ήπαρ και είναι εκτεταμένα συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι ωφέλιμη στην απομάκρυνση κατά σημαντικό βαθμό αυτού του φαρμάκου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ικά για συστηματική χρήση, αναστολείς της πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05A E08

#### Μηχανισμός δράσης:

Η αταζαναβίρη είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης (PI) του αζαπεπτιδίου του HIV-1. Η χημική ένωση εκλεκτικά αποκλείει την επεξεργασία των ιικών Gag-Pol πρωτεϊνών στα προσβεβλημένα από τον HIV-1 κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό ώριμων σωματίων του ιού και την προσβολή άλλων κυττάρων.

*Αντι-ική δραστηριότητα in vitro:* η αταζαναβίρη εμφανίζει αντι-HIV-1 (συμπεριλαμβανομένων όλων των κλάδων που εξετάστηκαν) και αντι-HIV-2 δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια.

#### Αντοχή

*Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία*

Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν αταζαναβίρη χωρίς ενίσχυση, η υποκατάσταση I50L, μερικές φορές σε συνδυασμό με μια αλλαγή A71V, είναι η χαρακτηριστική υποκατάσταση αντοχής για την αταζαναβίρη. Τα επίπεδα αντοχής στην αταζαναβίρη κυμάνθηκαν από 3,5-πλάσια έως 29-πλάσια χωρίς ένδειξη φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής σε άλλους PI. Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν ενισχυμένη αταζαναβίρη, η υποκατάσταση I50L δεν εμφανίστηκε σε κανένα ασθενή χωρίς αρχικές υποκαταστάσεις PI. Η υποκατάσταση N88S έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία στην αταζαναβίρη (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Ενώ θα μπορούσε να συμβάλλει στη μειωμένη ευαισθησία στην αταζαναβίρη όταν συμβαίνει με άλλες υποκαταστάσεις πρωτεασών, σε κλινικές μελέτες η N88S από μόνη της, δεν οδηγεί πάντοτε σε φαινοτυπική αντίσταση στην αταζαναβίρη ή δεν έχει μια συνεπή επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα.

#### **Πίνακας 3. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 138, 96 εβδομάδες)**

<b>Συχνότητα</b>	<b>de novo υποκατάσταση PI (n=26)<sup>a</sup></b>
>20%	καμιά
10-20%	καμιά

<sup>a</sup> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

Η υποκατάσταση M184I/V εμφανίστηκε σε 5/26 ασθενείς REYATAZ/ριτοναβίρης και 7/26 ασθενείς λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, με ιολογική αποτυχία.

#### *Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία*

Στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας από τις Μελέτες 009, 043 και 045, 100 στελέχη ασθενών χαρακτηριζόμενων ως ιολογικές αποτυχίες σε θεραπεία που περιελάμβανε είτε αταζαναβίρη, αταζαναβίρη + ριτοναβίρη ή αταζαναβίρη + σακουιναβίρη προσδιορίστηκαν να έχουν αναπτύξει ανοχή στην αταζαναβίρη. Από τα 60 στελέχη ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε είτε αταζαναβίρη ή αταζαναβίρη + ριτοναβίρη, 18 (30%) έδειξαν τον φαινότυπο I50L που περιγράφηκε προηγουμένως σε ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

#### **Πίνακας 4. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 045, 48 εβδομάδες)**

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

<sup>α</sup> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

<sup>β</sup> Δέκα ασθενείς είχαν αρχική φαινοτυπική ανοχή στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη (μεταβολή κατά φορές [FC]>5,2). Η ευαισθησία FC στην κυτταροκαλλιέργεια σε σχέση με την αναφορά του φυσικού τύπου προσδιορίστηκε με χρήση PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, Η.Π.Α.)

Καμιά από τις de novo υποκαταστάσεις (βλέπε Πίνακα 4) δεν είναι ειδικές για την αταζαναβίρη και είναι πιθανόν να αντανakλούν επανεμφάνιση συσσωρευμένης ανοχής στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη του πληθυσμού με προηγούμενη θεραπεία της Μελέτης 045.

Η ανοχή στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας εμφανίζεται κυρίως δια της συσσώρευσης των κύριων και δευτερευόντων υποκαταστάσεων ανοχής που περιγράφηκαν προηγουμένως ότι ενέχονται στην ανοχή των αναστολέων της πρωτεάσης.

#### **Κλινικά αποτελέσματα**

*Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας*

Η *μελέτη 138* είναι μια διεθνής τυχαίοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη 883 ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας, που συνέκρινε το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) με το συνδυασμό λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως), καθένα σε συνδυασμό με σταθερή δόση τενοφοβίρης δισοπροξίλης φουμαρικής /εμτρισιταβίνης (300 mg/200 mg δισκία εφάπαξ ημερησίως). Το σκέλος του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης έδειξε παρόμοια (όχι κατώτερη) αντι-ικική αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενο με το σκέλος του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όπως αξιολογήθηκε από την αναλογία των ασθενών με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα (Πίνακας 5).

Η ανάλυση των δεδομένων από 96 εβδομάδες θεραπείας κατέδειξε τη διάρκεια της αντι-ικικής δραστηριότητας (Πίνακας 5).

<sup>α</sup> Η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 2 έως 810 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV - 1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,94 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Το σκέλος του συνδυασμού REYATAZ/ριτοναβίρης έχει παρόμοια (όχι κατώτερη) αντι-ικική αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενο με το σκέλος του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όπως αξιολογήθηκε από την αναλογία των ασθενών με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα: 78% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης έναντι 76% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (εκτιμώμενη διαφορά ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] με βάση τον ορισμό της Επιβεβαιωμένης Ιολογικής Ανταπόκρισης (CVR) σύμφωνα με τον οποίον τα περιστατικά που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη = περιστατικά αποτυχίας (NC = F).

Σε μία ανάλυση κατά το πρωτόκολλο από την οποία εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη (δηλαδή οι ασθενείς που διέκοψαν πριν από την αξιολόγηση του HIV RNA την εβδομάδα 48) και οι ασθενείς με μείζονες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, το ποσοστό των ασθενών

με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 48 ήταν 86% (338/392) για το συνδυασμό REYATAZ/ριτοναβίρης και 89% (332/372) για το συνδυασμό λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (εκτιμώμενη διαφορά ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%].

**Πίνακας 5: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 138<sup>α</sup>**

Παράμετρος	REYATAZ/ριτοναβίρη <sup>β</sup> (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=440		Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη <sup>γ</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) n=443	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>δ</sup>	78	74	76	68
Εκτίμηση διαφοράς [95% CI] <sup>δ</sup>	Εβδομάδα 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Εβδομάδα 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο <sup>ε</sup>	86 (n=392 <sup>στ</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Εκτίμηση διαφοράς <sup>ε</sup> [95% CI]	Εβδομάδα 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Εβδομάδα 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, % ανά χαρακτηριστικό αναφοράς<sup>δ</sup></b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 αντίγραφα/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Αριθμός CD4 <50 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 έως <100 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 έως <200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>				
Όλοι οι ασθενείς	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup> ανά Χαρακτηριστικό Αναφοράς</b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 αντίγραφα/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>α</sup> Η μέση τιμή αναφοράς των κυττάρων CD4 ήταν 214 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 2 έως 810 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,94 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> REYATAZ/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> Λοπιναβίρη/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες.

<sup>ε</sup> Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο: Αποκλεισμένων των ασθενών που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη και εκείνων με μειζόνες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο.

<sup>στ</sup> Αριθμός αξιολογησίων ασθενών.

*Σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία*

Η *μελέτη 045* είναι μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που συγκρίνει το συνδυασμό REYATAZ /ριτοναβίρης (300/100 mg εφάπαξ ημερησίως) και REYATAZ /σακουιναβίρης (400/1.200 mg εφάπαξ ημερησίως), προς το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη (400/100 mg συνδυασμού σταθερής δόσης δύο φορές ημερησίως), κάθε ένα σε συνδυασμό με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8) και έναν NRTI, σε ασθενείς με ιολογική

αποτυχία σε δύο ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν τουλάχιστον έναν PI, NRTI και NNRTI. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, ο μέσος χρόνος προηγούμενης έκθεσης σε αντιρετροϊκή θεραπεία ήταν 138 εβδομάδες για τους PI, 281 εβδομάδες για τους NRTI και 85 εβδομάδες για τους NNRTI. Κατά την έναρξη, το 34% των ασθενών ελάμβαναν έναν PI και το 60% έναν NNRTI. Δέκα πέντε από τους 120 (13%) ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με REYATAZ + ριτοναβίρη και 17 από τους 123 (14%) των ασθενών στο σκέλος θεραπείας με λοπιναβίρη + ριτοναβίρη είχαν τέσσερις ή περισσότερες από τις PI υποκαταστάσεις L10, M46, I54, V82, I84 και L90. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών στη μελέτη αυτή είχαν ένα ιικό στέλεχος με λιγότερες από δύο υποκαταστάσεις NRTI.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρονικά μεσοσταθμισμένος μέσος όρος της διαφοράς της μεταβολής από την έναρξη του HIV RNA σε διάστημα 48 εβδομάδων (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Εβδομάδα 48<sup>α</sup> και την Εβδομάδα 96 (Μελέτη 045)**

Παράμετρος	ATV/RTV <sup>β</sup> (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=120		LPV/RTV <sup>γ</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) n=123		Χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>δ</sup> ]	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>						
Όλοι οι ασθενείς	-1,93 (n=90 <sup>ε</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %<sup>στ</sup> (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</b>						
Όλοι οι ασθενείς	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI, <sup>στ, ζ</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>						
Όλοι οι ασθενείς	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>α</sup> Η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη, ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 14 έως 1.543 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και το μέσο επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,4 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

<sup>β</sup> ATV/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> LPV/RTV με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική /εμτρισιταβίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκίων εφάπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Διάστημα εμπιστοσύνης.

<sup>ε</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

<sup>στ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες. Οι ανταποκρινόμενοι υπό LPV/RTV που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία πριν την Εβδομάδα 96 αποκλείονται από την ανάλυση της Εβδομάδας 96. Το ποσοστό των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml ήταν 53% και 43% για ATV/RTV και 54% και 46% για LPV/RTV στις εβδομάδες 48 και 96 αντίστοιχα.

<sup>ζ</sup> Επιλεγμένες υποκαταστάσεις περιλαμβάνουν κάθε μεταβολή στις θέσεις L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, και L90 (0-2, 3, 4 ή περισσότερο) στην αρχική κατάσταση.

NA = μη εφαρμόσιμο.

Κατά τις 48 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές των επιπέδων HIV RNA από την αρχική κατάσταση για τους συνδυασμούς REYATAZ + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν παρόμοιες (μη κατωτερότητα). Ελήφθησαν συγκλίνοντα αποτελέσματα με την μέθοδο ανάλυσης της μεταφοράς της τελευταίας παρατήρησης (χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά της μεταβολής 0,11, 97,5% διάστημα εμπιστοσύνης [-0,15, 0,36]). Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, αποκλείοντας τις τιμές που έλειπαν, οι αναλογίες των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml

(< 50 αντίγραφα/ml) στο βραχίονα του σχήματος REYATAZ + ριτοναβίρη και στο σκέλος του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 55% (40%) και 56% (46%), αντιστοίχως.

Κατά τις 96 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές του HIV RNA από την έναρξη για τους συνδυασμούς REYATAZ + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη πληρούσαν τα κριτήρια για μη-κατωτερότητα με βάση τις παρατηρηθείσες περιπτώσεις. Ελήφθησαν συνεπή αποτελέσματα με τη μέθοδο ανάλυσης της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης. Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, εξαιρώντας τις τιμές που λείπουν, τα ποσοστά των ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/ml (<50 αντίγραφα/ml) για το συνδυασμό REYATAZ + ριτοναβίρη ήταν 84% (72%) και για το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 82% (72%). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κατά τη στιγμή της ανάλυσης των 96 εβδομάδων, το 48% συνολικά των ασθενών παρέμεναν στη μελέτη.

Το σχήμα REYATAZ + σακουιναβίρη απεδείχθη υποδεέστερο του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παιδιατρικές μελέτες με καψάκια REYATAZ*

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, ασφάλειας, ανοχής και αποτελεσματικότητας του REYATAZ βασίζεται σε δεδομένα από την ανοικτού τύπου πολυκεντρική κλινική δοκιμή A1424-020 που διεξήχθη σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 21 ετών. Συνολικά σε αυτή τη μελέτη, 182 παιδιατρικοί ασθενείς (81 που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή και 101 που έχουν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή) έλαβαν εφάπαξ ημερησίως REYATAZ (σε μορφή καψακίου ή κόνωσης), με ή χωρίς ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με δύο NRTI.

Τα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση των καψακίων αταζαναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη) σε παιδιά κάτω των 6 ετών.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν στους 41 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 18 ετών που έλαβαν καψάκια REYATAZ με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αγωγή, η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 2 έως 800 κύτταρα/ mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV - 1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,67 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3,70 έως 5,00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για παιδιατρικούς ασθενείς που ήδη έχουν λάβει αγωγή, η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 522 κύτταρα/m<sup>3</sup> (εύρος: 100 έως 1.157 κύτταρα/ mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του πλάσματος HIV - 1 RNA ήταν 4,09 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3,28 έως 5,00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

**Πίνακας 7: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών) στην Εβδομάδα 48 (Μελέτη A1424-020)**

Παράμετρος	Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά αγωγή Καψάκια REYATAZ /ριτοναβίρη (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=16	Ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αγωγή Καψάκια REYATAZ /ριτοναβίρη (300 mg/100 mg εφάπαξ ημερησίως) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, % <sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 αντίγραφα/ml, % <sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI,<sup>c</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-



≥ 4	NA	0 (0/3)
-----	----	---------

<sup>a</sup> ITT ανάλυση, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες

<sup>β</sup> Αριθμός αξιολογηθέντων ασθενών.

<sup>γ</sup> PI μείζων L24I, D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI ελάσσων: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>δ</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με στοιχεία για την αντίσταση στην έναρξη της μελέτης

NA = μη εφαρμόσιμο.

#### Παιδιατρικές μελέτες με πόσιμη κόνη REYATAZ

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανοχής και της ιολογικής ανταπόκρισης της πόσιμης κόνεως REYATAZ βασίστηκε σε δεδομένα από δύο ανοικτές, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές.

- AI424-397 (PRINCE I): Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 6 ετών
- AI424-451 (PRINCE II): Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 11 ετών

Σε αυτές τις μελέτες, 155 ασθενείς (59 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και 96 που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία) έλαβαν μία φορά την ημέρα πόσιμη κόνη REYATAZ και ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με δύο NRTI.

Για την ένταξη και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία έπρεπε να έχουν γονοτυπική ευαισθησία στο REYATAZ και σε δύο NRTI, και οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία έπρεπε να έχουν τεκμηριωμένη γονοτυπική και φαινοτυπική ευαισθησία κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση στο REYATAZ και σε τουλάχιστον 2 NRTI. Οι ασθενείς που είχαν εκτεθεί μόνο σε αντιρετροϊκά ενδομητρίως ή κατά τον τοκετό θεωρήθηκαν ως ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς που είχαν λάβει REYATAZ ή REYATAZ/ριτοναβίρη κάποια στιγμή πριν από την ένταξη στη μελέτη ή είχαν ιστορικό αποτυχίας σε θεραπεία με δύο ή περισσότερους αναστολείς της πρωτεάσης, αντίσταση στον αναστολέα πρωτεάσης ή αποδεικτικά στοιχεία προϋπάρχουσων καρδιακών ανωμαλιών αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Η αντίσταση στον αναστολέα πρωτεάσης ορίστηκε ως γονοτυπική αντίσταση στην αταζαναβίρη ή σε οποιοδήποτε στοιχείο της τοπικής ραχοκοκκαλιάς NRTI με βάση τα κριτήρια 1) οποιοσδήποτε σημαντικές μεταλλάξεις: I50L, I84V, N88S και 2) ≥ 2 από τις ακόλουθες μικρές ή διασταυρούμενης ανοχής μεταλλάξεις: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Την Εβδομάδα 48 υπήρχαν 134 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως κάτω των 11 ετών που ελάμβαναν πόσιμη κόνη REYATAZ με ριτοναβίρη και αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Για παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή, η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 930 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 46 έως 2.291 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του HIV - 1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,81 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3,4 έως 5,9 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για τους παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν ήδη λάβει αγωγή, η μέση τιμή αναφοράς των CD4 κυττάρων ήταν 1.441 κύτταρα/m<sup>3</sup> (εύρος: 84 έως 5703 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή αναφοράς του πλάσματος HIV - 1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,67 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 2,0 έως 5,9 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

**Πίνακας 8: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για την πόσιμη κόνη (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg) την Εβδομάδα 48 (Μελέτες AI424-397 και AI424-451)**

Παράμετρος	Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά αγωγή Κόνις REYATAZ/ριτοναβίρη n=52	Ασθενείς που έχουν λάβει ξανά αγωγή Κόνις REYATAZ/ριτοναβίρη n=82
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, % <sup>a</sup></b>		
τουλάχιστον 5 έως < 10 kg (REYATAZ 150 και 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
τουλάχιστον 10 έως < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
τουλάχιστον 15 έως < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
τουλάχιστον 25 έως < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>HIV RNA &lt;400 αντίγραφα/ml, % <sup>a</sup></b>		

τουλάχιστον 5 έως < 10 kg (REYATAZ 150 και 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
τουλάχιστον 10 έως < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
τουλάχιστον 15 έως < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
τουλάχιστον 25 έως < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>		
τουλάχιστον 5 έως < 10 kg (REYATAZ 150 και 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
τουλάχιστον 10 έως < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
τουλάχιστον 15 έως < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
τουλάχιστον 25 έως < 35 kg	-	213 (n=1)

<sup>a</sup> ITT ανάλυση, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**Απορρόφηση:** σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες), πολλαπλές δόσεις REYATAZ 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως και με φαγητό έδωσαν μια γεωμετρική μέση (CV%) τιμή C<sub>max</sub> της αταζαναβίρης 4466 (42%) ng/ml, με χρόνο για το C<sub>max</sub> περίπου 2,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) C<sub>min</sub> και AUC της αταζαναβίρης ήταν 654 (76%) ng/ml και 44.185 (51%) ng•h/ml, αντίστοιχα.

**Επίδραση τροφής:** η συγχορήγηση REYATAZ και ριτοναβίρης με φαγητό βελτιστοποιεί τη βιοδιαθεσιμότητα της αταζαναβίρης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg REYATAZ και δόσης 100 mg ριτοναβίρης με ένα ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 33% αύξηση της AUC και 40% αύξηση της C<sub>max</sub> και της συγκέντρωσης 24 ώρου της αταζαναβίρης σε σύγκριση με τη κατάσταση νηστείας. Η συγχορήγηση με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, δεν επηρέασε την AUC της αταζαναβίρης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας και η C<sub>max</sub> ήταν εντός του 11% των τιμών νηστείας. Η συγκέντρωση 24-ώρου μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά αυξήθηκε κατά περίπου 33% λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Η μέση T<sub>max</sub> αυξήθηκε από 2,0 σε 5,0 ώρες. Η χορήγηση REYATAZ με ριτοναβίρη είτε με ελαφρύ γεύμα ή με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε το συντελεστή διακύμανσης για την AUC και την C<sub>max</sub> κατά περίπου 25% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Για να ενισχυθεί η βιοδιαθεσιμότητα και να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση, το REYATAZ πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

**Κατανομή:** η αταζαναβίρη δεσμεύεται περίπου κατά 86% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, για εύρος συγκεντρώσεων από 100 έως 10.000 ng/ml. Η αταζαναβίρη δεσμεύεται και από το άλφα-1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ (alpha-1-acid glycoprotein -AAG) και την λευκοματίνη σε παρόμοιο βαθμό (89% και 86%, αντίστοιχα, στα 1.000 ng/ml). Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα για 12 εβδομάδες, η αταζαναβίρη ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το σπέρμα.

**Μεταβολισμός:** μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποίησαν μικροσώμα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A4 σε οξυγονωμένους μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες στη συνέχεια απεκκρίνονται στη χολή είτε ελεύθεροι είτε σαν γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Συμπληρωματικές, μικρότερης σημασίας μεταβολικές οδοί ήταν η N-απαλκυλίωση και η υδρόλυση. Δύο ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες της αταζαναβίρης στο πλάσμα έχουν χαρακτηριστεί. Κανένας μεταβολίτης δεν έδειξε αντι-ική δράση *in vitro*.

**Αποβολή:** μετά από μία μόνη δόση 400-mg <sup>14</sup>C-αταζαναβίρης, το 79% και το 13% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα. Το αναλλοίωτο φάρμακο αντιστοιχεί περίπου στο 20% και το 7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα αντίστοιχα. Η μέση απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα ήταν 7% μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης 800 mg εφάπαξ ημερησίως. Στους ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες) η μέση τιμή ημιζωής εντός του δοσολογικού διαστήματος για την αταζαναβίρη ήταν 12 ώρες στη σταθερή κατάσταση μετά από δόση 300 mg καθημερινά με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα.

*Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα:* η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης αξιολογήθηκε σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων. Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης δείχνει μια μη γραμμική κατανομή.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία:* σε υγιή άτομα, η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης αταζαναβίρης ήταν περίπου το 7% της χορηγηθείσης δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για REYATAZ με ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το REYATAZ (χωρίς ριτοναβίρη) έχει μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=20), περιλαμβανομένων εκείνων σε αιμοδιύλιση, σε πολλαπλές δόσεις των 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Παρόλο που αυτή η μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς (π.χ. δεν μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις του αδέσμευτου φαρμάκου), τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αταζαναβίρης μειώθηκαν κατά 30% έως 50% σε ασθενείς που υπόκειντο σε αιμοδιύλιση, έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστός. (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Ηπατική δυσλειτουργία:* η αταζαναβίρη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης μετά από δόση 300 mg με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη αναμένεται να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

*Ηλικία/Φύλο:* μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης διεξήχθη σε 59 υγιείς άνδρες και γυναίκες (29 νεαρής ηλικίας, 30 ηλικιωμένους). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική βασιζόμενες στην ηλικία ή το φύλο.

*Φυλή:* μια φαρμακοκινητική ανάλυση των δειγμάτων του πληθυσμού των κλινικών μελετών της Φάσης II έδειξε ότι δεν υπάρχει επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης.

#### *Κύηση:*

Τα στοιχεία φαρμακοκινητικής από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV που λαμβάνουν REYATAZ καψάκια με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

#### **Πίνακας 9: Σταθερή κατάσταση της Φαρμακοκινητικής της Αταζαναβίρης με ριτοναβίρη σε Έγκυες Γυναίκες με λοίμωξη HIV σε μεταγενεατική κατάσταση**

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg		
	2ο Τρίμηνο (n=9)	3ο Τρίμηνο (n=20)	Μετά τον τοκετό <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/mL Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/mL <sup>β</sup> Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και AUC της αταζαναβίρης βρέθηκαν να είναι περίπου 26-40% ψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό (4-12 εβδομάδες) από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές ψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό συγκρινόμενες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV.

<sup>β</sup> C<sub>min</sub> είναι η συγκέντρωση 24 ώρες μετά τη δόση.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει μια τάση προς μια υψηλότερη κάθαρση στα μικρότερα παιδιά ύστερα από κανονικοποίηση ως προς το βάρος του σώματος. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται μεγαλύτερη αναλογία μέγιστης προς κατώτατη τιμή. Ωστόσο, στις συνιστώμενες δόσεις οι τιμές του γεωμετρικού μέσου όρου έκθεσης στην αταζαναβίρη ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  και AUC) σε παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους ενήλικες.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, που έγιναν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, τα σχετιζόμενα με την αταζαναβίρη ευρήματα γενικά περιορίζονταν στο ήπαρ και περιελάμβαναν γενικά ελάχιστες έως μέτριες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων, σχηματισμό ηπατοκυτταρικών κενотоπίων και υπερτροφία καθώς επίσης και μονοκυτταρική ηπατική νέκρωση στους θήλεις ποντικούς μόνο. Οι συστηματικές εκθέσεις της αταζαναβίρης σε ποντικούς (άρρηνες), αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που σχετίζονταν με ηπατικές μεταβολές ήταν τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκε ημερήσια δόση 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Σε θηλυκούς ποντικούς, η έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόση που προκάλεσε μονοκυτταρική νέκρωση, ήταν 12 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που παρατηρείται σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκαν 400 mg εφάπαξ ημερησίως. Η χοληστερόλη ορού και η γλυκόζη ήταν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες στους αρουραίους αλλά όχι στους ποντικούς ή στους σκύλους.

Κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, κλωνοποιημένος ανθρώπινος καρδιακός δίαυλος καλίου (hERG), ανεστάλη κατά 15% σε συγκέντρωση (30 μM) αταζαναβίρης, που αντιστοιχεί σε 30-πλάσια συγκέντρωση της ελεύθερης ουσίας στο  $C_{max}$  των ανθρώπων. Παρόμοιες συγκεντρώσεις αταζαναβίρης αύξησαν κατά 13% τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας ( $APD_{90}$ ) σε μελέτη ινών Purkinje από κουνέλια. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος PR, επιμήκυνση του διαστήματος QT και επιμήκυνση του συμπλέγματος QRS) παρατηρήθηκαν μόνο σε μια αρχική 2-εβδομάδων μελέτη από στόματος τοξικότητας που έγινε σε σκύλους. Μεταγενέστερες μελέτες από στόματος τοξικότητας 9- μηνών σε σκύλους δεν έδειξαν καμία ηλεκτροκαρδιογραφική αλλοίωση σχετιζόμενη με το φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών δεδομένων δεν είναι γνωστή. Πιθανές καρδιακές επιδράσεις του προϊόντος αυτού στους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλεισθούν (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Η πιθανότητα επιμήκυνσης του PR θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9).

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης στους αρουραίους, η αταζαναβίρη άλλαξε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επιδράσεις στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τις μητέρες. Σε κουνέλια που κυοφορούσαν, παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές βλάβες του στομάχου και των εντέρων σε νεκρά ή ετοιμοθάνατα θηλυκά κουνέλια σε δόσεις για τη μητέρα 2-πλάσιες και 4-πλάσιες από την υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε στην τελική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους με δόση τοξική για τη μητέρα. Η συστηματική έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόσεις που είχαν ως αποτέλεσμα τοξικότητα στη μητέρα ήταν τουλάχιστον ίση έως ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκαν 400 mg εφάπαξ ημερησίως.

Η αταζαναβίρη ήταν αρνητική σε ένα προσδιορισμό αναστροφής μετάλλαξης κατά Ames, αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές *in vitro* τόσο παρουσία όσο και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Σε μελέτες *in vivo* σε αρουραίους η αταζαναβίρη δεν προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών, βλάβη του DNA στο δωδεκαδάκτυλο (προσδιορισμός comet), ή μη προγραμματισμένη αποκατάσταση του DNA στο ήπαρ σε συγκεντρώσεις πλάσματος και ιστών μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούσαν διαιρέσεις *in vitro*.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με την αταζαναβίρη σε ποντικούς και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων μόνο σε θηλυκούς

ποντικούς. Τα αυξημένα περιστατικά των καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων στους θηλυκούς ποντικούς ήταν πιθανώς απόρροια κυτταροτοξικών ηπατικών βλαβών που εκδηλώνονται με μονοκυτταρική νέκρωση και θεωρείται ότι δεν έχουν καμία σημασία για τους ανθρώπους στις προβλεπόμενες θεραπευτικές εκθέσεις. Δεν υπήρξαν ευρήματα ογκογένεσης σε αρσενικούς ποντικούς ή σε αρουραίους.

Η αταζαναβίρη αύξησε τη θολερότητα των κερατοειδών των βοοειδών σε μια *in vitro* μελέτη ερεθισμού του οφθαλμού, που δείχνει ότι μπορεί να είναι ερεθιστικό του οφθαλμού όταν έρχεται σε απ' ευθείας επαφή με τον οφθαλμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ασπαρτάμη (E951)  
Σακχαρόζη  
Βελτιωτικό γεύσης βανίλια πορτοκάλι

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά την ανάμειξη με την τροφή ή με το ρόφημα, το μείγμα μπορεί να αποθηκευτεί για διάστημα έως 1 ώρας σε θερμοκρασίες που δεν ξεπερνούν τους 30°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Η πόσιμη κόνις REYATAZ θα πρέπει να φυλάσσεται στον αρχικό φακελίσκο και δεν θα πρέπει να ανοίγεται παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανάμειξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φακελίσκος από μεμβράνη από πολυεστέρα/αλουμίνιο/μεμβράνη σφράγισης από πολυαιθυλένιο.

Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

*Οδηγίες χρήσεως:*

Η δόση και ο αριθμός των φακελίσκων πόσιμης κόνεως REYATAZ που απαιτούνται υπολογίζονται με βάση το σωματικό βάρος (βλέπε παράγραφο 4.2).

1. Πριν από την ανάμειξη, κτυπήστε ελαφρά το φακελίσκο με το δάκτυλο προκειμένου να κατακαθίσει η κόνις. Χρησιμοποιήστε ένα καθαρό ψαλίδι για να κόψετε κάθε φακελίσκο κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής.
2. Επιλέξτε την κατάλληλη από τις ακόλουθες διαθέσιμες επιλογές για την ανάμειξη και τη χορήγηση μαζί με βρεφικό γάλα σε υγρή μορφή, ρόφημα ή τροφή. Για τη χορήγηση της δόσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτεροι όγκοι ή ποσότητες βρεφικού γάλακτος σε υγρή μορφή, ροφήματος ή τροφής. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο ασθενής τρώει ή πίνει

ολόκληρη την ποσότητα του βρεφικού γάλακτος, του ροφήματος ή της τροφής που περιέχει την κόνη.

A: Ανάμειξη του συνιστώμενου αριθμού φακελίσκων πόσιμης κόνεως REYATAZ με βρεφικό γάλα σε υγρή μορφή σε ένα μικρό δοσομετρικό κύπελλο χορήγησης φαρμάκων ή περιέκτη και χορήγηση με τη βοήθεια μίας σύριγγας ταΐσματος, η οποία διατίθεται στα φαρμακεία:

- Χρησιμοποιήστε ένα κουτάλι για να αναμείξετε το περιεχόμενο του κατάλληλου αριθμού φακελίσκων (4 ή 5 φακελίσκοι ανάλογα με το σωματικό βάρος του βρέφους) με 10 ml παρασκευασμένου βρεφικού γάλακτος σε υγρή μορφή στο δοσομετρικό κύπελλο χορήγησης φαρμάκων ή το μικρό περιέκτη. Αναρροφήστε ολόκληρη την ποσότητα του μείγματος με τη σύριγγα ταΐσματος και χορηγήστε την μέσα από το δεξί ή το αριστερό μάγουλο του βρέφους. Μεταφέρετε ακόμη 10 ml βρεφικού γάλακτος στο δοσομετρικό κύπελλο χορήγησης φαρμάκων ή το μικρό περιέκτη για να ξεπλύνετε την ποσότητα της πόσιμης κόνεως REYATAZ που έχει απομείνει. Αναρροφήστε την απομένουσα ποσότητα του μείγματος με τη σύριγγα και χορηγήστε την μέσα από το δεξί ή το αριστερό μάγουλο του βρέφους.

B: Ανάμειξη του συνιστώμενου αριθμού φακελίσκων πόσιμης κόνεως REYATAZ με ένα ρόφημα όπως γάλα ή νερό σε ένα μικρό κύπελλο:

- Χρησιμοποιήστε ένα κουτάλι για να αναμείξετε το περιεχόμενο των φακελίσκων με 30 ml ροφήματος. Το παιδί θα πρέπει να πιεί το ρόφημα. Προσθέστε ακόμη 15 ml ροφήματος στο κύπελλο για να αναμειχθεί με το περιεχόμενο και να ξεπλυθεί καλά το κύπελλο. Το παιδί θα πρέπει να πιεί ολόκληρη την απομένουσα ποσότητα του μείγματος.
- Εάν χρησιμοποιήθηκε νερό, θα πρέπει ταυτόχρονα να ληφθεί και τροφή.

Γ: Ανάμειξη του συνιστώμενου αριθμού φακελίσκων πόσιμης κόνεως REYATAZ με τροφή όπως σάλτσα μήλου ή γιαούρτι σε ένα μικρό περιέκτη:

- Χρησιμοποιήστε ένα μεγάλο κουτάλι για να αναμείξετε το περιεχόμενο των φακελίσκων. Το μείγμα θα πρέπει να χορηγηθεί στο βρέφος ή το παιδί νεαρής ηλικίας. Στο μικρό περιέκτη θα πρέπει να προστεθεί ένα επιπλέον κουτάλι τροφής για να αναμειχθεί με το περιεχόμενο και να χορηγηθεί ολόκληρη η κόνη από τον περιέκτη.

3. Ολόκληρη η δόση της πόσιμης κόνεως REYATAZ (αναμειγμένη με υγρής μορφής βρεφικό γάλα, ρόφημα ή τροφή) θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε μία ώρα από την προετοιμασία της (κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C).
4. Μετά την κατανάλωση ολόκληρης της ποσότητας του μείγματος, μπορεί να χορηγηθεί πρόσθετη ποσότητα βρεφικού γάλακτος, ροφήματος ή τροφής.
5. Η ριτοναβίρη πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά τη χορήγηση της κόνεως REYATAZ.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση της πόσιμης κόνεως REYATAZ, ανατρέξτε στην παράγραφο Οδηγίες Χρήσης του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/267/012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Μαρτίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Φεβρουαρίου 2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ BLISTER) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg atazanavir (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κουτί και ετικέτα συσκευασίας φιάλης (1 φιάλη): 60 σκληρά καψάκια

Συσκευασία blister: 60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Συσκευασία blister:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Συσκευασία φιάλης

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/001

Συσκευασία blister:

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: REYATAZ 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
<NN>:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ BLISTER) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg atazanavir (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κουτί και ετικέτα συσκευασίας φιάλης (1 φιάλη): 60 σκληρά καψάκια

Συσκευασία blister: 60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Συσκευασία blister:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Συσκευασία φιάλης

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/003

Συσκευασία blister:

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: REYATAZ 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
<NN>:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ BLISTER) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg atazanavir (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κουτί συσκευασίας φιάλης (1 φιάλη): 60 σκληρά καψάκια  
Κουτί συσκευασίας Φιάλης: (3 φιάλες): 3 x 60 σκληρά καψάκια (3 φιάλες με 60 σκληρά καψάκια)  
Ετικέττα συσκευασίας φιάλης: 60 σκληρά καψάκια

Συσκευασία blister: 60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Συσκευασία blister:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Συσκευασία φιάλης:

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/005

3 x 60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/011

Συσκευασία blister:

60 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: REYATAZ 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

<NN>:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ BLISTER) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg atazanavir (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κουτί συσκευασίας φιάλης (1 φιάλη): 30 σκληρά καψάκια  
Κουτί συσκευασίας Φιάλης: (3 φιάλες): 3 x 30 σκληρά καψάκια (3 φιάλες με 30 σκληρά καψάκια)  
Ετικέτα συσκευασίας Φιάλης: 30 σκληρά καψάκια

Συσκευασία blister: 30 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Συσκευασία blister:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Συσκευασία φιάλης:

30 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/008

3 x 30 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/010

Συσκευασία blister:

30 σκληρά καψάκια: EU/1/03/267/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: REYATAZ 300 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

<NN>:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια  
atazanavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REYATAZ 50 mg πόσιμη κόνις  
atazanavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg atazanavir (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ασπαρτάμη και σακχαρόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πόσιμη κόνις  
30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/267/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: REYATAZ 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
<NN>:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**REYATAZ 50 mg ΠΟΣΙΜΗ ΚΟΝΙΣ – ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ ΑΠΟ ΦΥΛΛΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

REYATAZ 50 mg πόσιμη κόνις  
Atazanavir  
Από στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

50 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REYATAZ 100 mg σκληρά καψάκια atazanavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ
3. Πώς να πάρετε το REYATAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του

**Το REYATAZ είναι ένα αντι-ικό (ή αντιρετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας τον αριθμό των ιών HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το REYATAZ ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Τα καψάκια REYATAZ μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα. Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το REYATAZ επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Συνήθως συνταγογραφείται μαζί με άλλα αντι-HIV φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το REYATAZ είναι ο καλύτερος για σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ

##### Μην πάρετε το REYATAZ

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην atazanavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα ήπατος.** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το REYATAZ
- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά:** βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και REYATAZ*
  - ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή),
  - σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που

μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδίνη (που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένα)

- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St John's (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
- τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και να σας ανακουφίσει από το άγχος)
- λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα).
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης και του συνδυασμού glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλденаφίλη μαζί με REYATAZ όταν η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλденаφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Το REYATAZ δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερα πριν πάρουν ή ενώ παίρνουν το REYATAZ. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το REYATAZ και να είστε σίγουροι ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν υποφέρετε από ηπατίτιδα Β ή C
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν υποφέρετε από αιμοφιλία Α ή Β
- εάν χρειάζεσθε αιμοδιύλιση

Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που ελάμβαναν REYATAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν

μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχοληρυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χοληρυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το REYATAZ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν REYATAZ μπορεί να απαιτηθεί έλεγχος της καρδιάς. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει γι' αυτό.

### **Παιδιά**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του REYATAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

### **Άλλα φάρμακα και REYATAZ**

**Δεν πρέπει να πάρετε REYATAZ με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αριθμούνται στο τμήμα Μην πάρετε το REYATAZ, στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το REYATAZ. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε αυτά:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιείται από άνδρες για τη θεραπεία της ανικανότητας (σττυτική δυσλειτουργία))
- εφόσον παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το REYATAZ για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μη χάσετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του REYATAZ ή 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ, Η<sub>2</sub>-αναστολείς όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού
- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούμενες για την μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που μπορεί να ληφθεί με το REYATAZ. Είναι σημαντικό να ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (που λαμβάνεται ενδορρινικά ή εισπνέεται, για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων ή άσθματος).

#### **Το REYATAZ με τροφή και ποτό**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το REYATAZ με τροφή (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό), διότι αυτό βοηθά τον οργανισμό να απορροφήσει το φάρμακο.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του REYATAZ, εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν όσο παίρνουν REYATAZ. Οι προσβεβλημένες από HIV γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν γιατί ο ιός είναι δυνατόν να μεταδοθεί μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### **Το REYATAZ περιέχει λακτόζη.**

Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το REYATAZ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός αντίσταση στη θεραπεία.

**Η συνιστώμενη δόση καψακίων REYATAZ για ενήλικες είναι 300 mg μία φορά την ημέρα μαζί με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα και μαζί με τροφή**, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα αντι-HIV. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του REYATAZ σύμφωνα με την αντι-HIV θεραπεία σας.

**Για παιδιά (ηλικίας από 6 έως 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο βάρος του παιδιού.** Η δόση των καψακίων REYATAZ για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά καθημερινά με τροφή μαζί με 100 mg ριτοναβίρης όπως αναφέρεται παρακάτω:

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ Μια δόση την ημέρα (mg)</b>	<b>Ριτοναβίρη Μια Δόση* καθημερινά (mg)</b>
15 έως κάτω από 35	200	100
τουλάχιστον 35	300	100

\*Καψάκια ριτοναβίρης, δισκία ή πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Το REYATAZ διατίθεται επίσης σε μορφή πόσιμης κόνεως για παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg. Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από πόσιμη κόνι σε καψάκια, ενδέχεται να γίνει αλλαγή της δόσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις για το REYATAZ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

**Πάρτε τα καψάκια REYATAZ με τροφές** (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό). Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. **Μην ανοίγετε τα καψάκια.**

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REYATAZ από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα REYATAZ, ενδέχεται να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ίκτερος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερα καψάκια REYATAZ από αυτά που σας συνέστησε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας για τον HIV ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REYATAZ**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα. Εάν έχει σχεδόν φθάσει η ώρα για την επόμενη δόση, μη πάρετε αυτή που ξεχάσατε. Περιμένετε να πάρετε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ πριν μιλήσετε στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας .

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το REYATAZ, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει μια αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας με REYATAZ. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το REYATAZ και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με

συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των οφθαλμών που προκαλεί ερυθρότητα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή ερυθρά εξογκώματα (οζίδια).

- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή αν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REYATAZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν REYATAZ εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών.
- Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά στα άτομα που παίρνουν REYATAZ παρουσιάζονται πέτρες στους νεφρούς. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στη ράχη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος (στομαχικό άλγος δυσφορίας), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (ανεπάρκεια αναπνοής)
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιγείλιος έρπης), δυσγευσία (έκπτωση της αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αίσθημα τάσεως του επιγαστρίου), ξηροστομία, κοιλιακή διαστολή
- αγγειοοίδημα (σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραιώση των μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)

- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, ευαισθησία αδυναμίας μυών, που δεν οφείλεται σε άσκηση),
- άλγος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης, στο κουτί, ή στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το REYATAZ**

- Η δραστική ουσία είναι η atazanavir. Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg atazanavir (ως θειικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Το περιβλήμα και το μελάνι εκτύπωσης του καψακίου περιέχουν ζελατίνη, κόμμεα λάκκας, υδροξείδιο του αμμωνίου, σιμεθικόνη, προπυλενογλυκόλη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του REYATAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε καψάκιο του REYATAZ 100 mg περιέχει 100 mg atazanavir.

Αδιαφανές μπλε και λευκό καψάκιο τυπωμένο με λευκά και μπλε μελάνια, με "BMS 100 mg" στο ένα μισό και με "3623" στο άλλο μισό.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 100 mg διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 60 καψάκια.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 100 mg διατίθενται επίσης σε κυψέλες συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 60 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη των συσκευασιών σε όλες τις χώρες.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30



**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REYATAZ 150 mg σκληρά καψάκια atazanavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ
3. Πώς να πάρετε το REYATAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του

**Το REYATAZ είναι ένα αντι-ικό (ή αντιετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας τον αριθμό των ιών HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το REYATAZ ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Τα καψάκια REYATAZ μπορεί να χρησιμοποιηθούν από τους ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα. Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το REYATAZ επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Συνήθως συνταγογραφείται μαζί με άλλα αντι-HIV φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το REYATAZ είναι ο καλύτερος για σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ

##### Μην πάρετε το REYATAZ

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην atazanavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα ήπατος.** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το REYATAZ
- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά:** βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και REYATAZ*
  - Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή), σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που

μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδίνη (που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργονοβίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)

- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St John's (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
- τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και να σας ανακουφίσει από το άγχος)
- λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα).
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης και του συνδυασμού glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλденаφίλη μαζί με REYATAZ όταν η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλденаφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Το REYATAZ δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερος πριν πάρουν ή ενώ παίρνουν το REYATAZ. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το REYATAZ και να είστε σίγουροι ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν υποφέρετε από ηπατίτιδα Β ή C
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν υποφέρετε από αιμοφιλία Α ή Β
- εάν χρειάζεσθε αιμοδιύλιση

Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που ελάμβαναν REYATAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές

μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γόφο, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχοληρυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χοληρυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το REYATAZ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν REYATAZ μπορεί να απαιτηθεί έλεγχος της καρδιάς. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει γι' αυτό.

### **Παιδιά**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του REYATAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

### **Άλλα φάρμακα και REYATAZ**

**Δεν πρέπει να πάρετε REYATAZ με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αριθμούνται στο τμήμα Μην πάρετε το REYATAZ, στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το REYATAZ. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε αυτά:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιείται από άνδρες για τη θεραπεία της ανικανότητας (στυτική δυσλειτουργία))
- εφόσον παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το REYATAZ για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μη χάσετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του REYATAZ ή 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ, Η<sub>2</sub>-αναστολείς όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού
- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούμενες για την μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που μπορεί να ληφθεί με το REYATAZ. Είναι σημαντικό να ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (που λαμβάνεται ενδορρινικά ή εισπνέεται, για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων ή άσθματος).

#### **Το REYATAZ με τροφή και ποτό**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το REYATAZ με τροφή (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό), διότι αυτό βοηθά τον οργανισμό να απορροφήσει το φάρμακο.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του REYATAZ, εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν όσο παίρνουν REYATAZ. Οι προσβεβλημένες από HIV γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν γιατί ο ιός είναι δυνατόν να μεταδοθεί μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### **Το REYATAZ περιέχει λακτόζη.**

Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το REYATAZ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός αντίσταση στη θεραπεία.

**Η συνιστώμενη δόση καψακίων REYATAZ για ενήλικες είναι 300 mg μία φορά την ημέρα μαζί με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα και μαζί με τροφή**, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα αντι-HIV. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του REYATAZ σύμφωνα με την αντι-HIV θεραπεία σας.

**Για παιδιά (ηλικίας από 6 έως 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο βάρος του παιδιού.** Η δόση των καψακίων REYATAZ για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά καθημερινά με τροφή μαζί με 100 mg ριτοναβίρης όπως αναφέρεται παρακάτω:

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ Μια δόση την ημέρα (mg)</b>	<b>Ριτοναβίρη Μια Δόση* καθημερινά (mg)</b>
15 έως κάτω από 35	200	100
τουλάχιστον 35	300	100

\*Καψάκια ριτοναβίρης, δισκία ή πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Το REYATAZ διατίθεται επίσης σε μορφή πόσιμης κόνεως για παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg. Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από πόσιμη κόνι σε καψάκια, ενδέχεται να γίνει αλλαγή της δόσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις για το REYATAZ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

**Πάρτε τα καψάκια REYATAZ με τροφές** (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό). Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. **Μην ανοίγετε τα καψάκια.**

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REYATAZ από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα REYATAZ, ενδέχεται να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ικτερος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερα καψάκια REYATAZ από αυτά που σας συνέστησε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας για τον HIV ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REYATAZ**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα. Εάν έχει σχεδόν φθάσει η ώρα για την επόμενη δόση, μη πάρετε αυτή που ξεχάσατε. Περιμένετε να πάρετε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ πριν μιλήσετε στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας .

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το REYATAZ, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει μια αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας με REYATAZ. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το REYATAZ και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με

συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των οφθαλμών που προκαλεί ερυθρότητα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή ερυθρά εξογκώματα (οζίδια).

- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή αν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REYATAZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν REYATAZ εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών.
- Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά στα άτομα που παίρνουν REYATAZ παρουσιάζονται πέτρες στους νεφρούς. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στη ράχη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος (στομαχικό άλγος δυσφορίας), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (ανεπάρκεια αναπνοής)
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιχείλιος έρπης), δυσγευσία (έκπτωση της αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αίσθημα τάσεως του επιγαστρίου), ξηροστομία, κοιλιακή διαστολή
- αγγειοοίδημα (σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραιώση των μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)

- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, ευαισθησία αδυναμίας μυών, που δεν οφείλεται σε άσκηση),
- άλγος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης, στο κουτί, ή στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το REYATAZ**

- Η δραστική ουσία είναι η atazanavir. Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg atazanavir (ως θειικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Το περιβλήμα και το μελάνι εκτύπωσης του καψακίου περιέχουν ζελατίνη, κόμμεα λάκκας, υδροξείδιο του αμμωνίου, σιμεθικόνη, προπυλενογλυκόλη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του REYATAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε καψάκιο του REYATAZ 150 mg περιέχει 150 mg atazanavir.

Αδιαφανές μπλε και ανοικτό μπλε καψάκιο τυπωμένο με λευκά και μπλε μελάνια, με "BMS 150 mg" στο ένα μισό και με "3624" στο άλλο μισό.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 150 mg διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 60 καψάκια.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 150 mg διατίθενται επίσης σε κυψέλες συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 60 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη των συσκευασιών σε όλες τις χώρες.



## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REYATAZ 200 mg σκληρά καψάκια atazanavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ
3. Πώς να πάρετε το REYATAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του

**Το REYATAZ είναι ένα αντι-ικό (ή αντιετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας τον αριθμό των ιών HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το REYATAZ ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Τα καψάκια REYATAZ μπορεί να χρησιμοποιηθούν από τους ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα. Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το REYATAZ επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Συνήθως συνταγογραφείται μαζί με άλλα αντι-HIV φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το REYATAZ είναι ο καλύτερος για σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ

##### Μην πάρετε το REYATAZ

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην atazanavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα ήπατος.** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το REYATAZ
- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά:** βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και REYATAZ*
  - Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή), σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που

μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδίνη (που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργονοβίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)

- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St John's (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
- τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και να σας ανακουφίσει από το άγχος)
- λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα).
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης και του συνδυασμού glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλденаφίλη μαζί με REYATAZ όταν η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλденаφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Το REYATAZ δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερα πριν πάρουν ή ενώ παίρνουν το REYATAZ. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το REYATAZ και να είστε σίγουροι ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν υποφέρετε από ηπατίτιδα Β ή C
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν υποφέρετε από αιμοφιλία Α ή Β
- εάν χρειάζεσθε αιμοδιύλιση

Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που ελάμβαναν REYATAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές

μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχοληρυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χοληρυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το REYATAZ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν REYATAZ μπορεί να απαιτηθεί έλεγχος της καρδιάς. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει γι' αυτό.

### **Παιδιά**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του REYATAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

### **Άλλα φάρμακα και REYATAZ**

**Δεν πρέπει να πάρετε REYATAZ με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αριθμούνται στο τμήμα Μην πάρετε το REYATAZ, στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το REYATAZ. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε αυτά:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιείται από άνδρες για τη θεραπεία της ανικανότητας (στυτική δυσλειτουργία))
- εφόσον παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το REYATAZ για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μη χάσετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του REYATAZ ή 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ, Η<sub>2</sub>-αναστολείς όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού
- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούμενες για την μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που μπορεί να ληφθεί με το REYATAZ. Είναι σημαντικό να ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (που λαμβάνεται ενδορρινικά ή εισπνέεται, για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων ή άσθματος).

#### **Το REYATAZ με τροφή και ποτό**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το REYATAZ με τροφή (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό), διότι αυτό βοηθά τον οργανισμό να απορροφήσει το φάρμακο.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του REYATAZ, εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν όσο παίρνουν REYATAZ. Οι προσβεβλημένες από HIV γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν γιατί ο ιός είναι δυνατόν να μεταδοθεί μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### **Το REYATAZ περιέχει λακτόζη.**

Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το REYATAZ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός αντίσταση στη θεραπεία.

**Η συνιστώμενη δόση καψακίων REYATAZ για ενήλικες είναι 300 mg μία φορά την ημέρα μαζί με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα και μαζί με τροφή**, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα αντι-HIV. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του REYATAZ σύμφωνα με την αντι-HIV θεραπεία σας.

**Για παιδιά (ηλικίας από 6 έως 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο βάρος του παιδιού.** Η δόση των καψακίων REYATAZ για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά καθημερινά με τροφή μαζί με 100 mg ριτοναβίρης όπως αναφέρεται παρακάτω:

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ Μια δόση την ημέρα (mg)</b>	<b>Ριτοναβίρη Μια Δόση* καθημερινά (mg)</b>
15 έως κάτω από 35	200	100
τουλάχιστον 35	300	100

\*Καψάκια ριτοναβίρης, δισκία ή πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Το REYATAZ διατίθεται επίσης σε μορφή πόσιμης κόνεως για παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg. Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από πόσιμη κόνι σε καψάκια, ενδέχεται να γίνει αλλαγή της δόσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις για το REYATAZ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

**Πάρτε τα καψάκια REYATAZ με τροφές** (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό). Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. **Μην ανοίγετε τα καψάκια.**

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REYATAZ από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα REYATAZ, ενδέχεται να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ικτερος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερα καψάκια REYATAZ από αυτά που σας συνέστησε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας για τον HIV ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REYATAZ**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα. Εάν έχει σχεδόν φθάσει η ώρα για την επόμενη δόση, μη πάρετε αυτή που ξεχάσατε. Περιμένετε να πάρετε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ πριν μιλήσετε στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας .

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το REYATAZ, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει μια αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας με REYATAZ. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το REYATAZ και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με

συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των οφθαλμών που προκαλεί ερυθρότητα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή ερυθρά εξογκώματα (οζίδια).

- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή αν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REYATAZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν REYATAZ εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών.
- Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά στα άτομα που παίρνουν REYATAZ παρουσιάζονται πέτρες στους νεφρούς. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στη ράχη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος (στομαχικό άλγος δυσφορίας), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (ανεπάρκεια αναπνοής)
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιχείλιος έρπης), δυσγευσία (έκπτωση της αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αίσθημα τάσεως του επιγαστρίου), ξηροστομία, κοιλιακή διαστολή
- αγγειοοίδημα (σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραιώση των μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)



- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, ευαισθησία αδυναμίας μυών, που δεν οφείλεται σε άσκηση),
- άλγος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης, στο κουτί, ή στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το REYATAZ**

- Η δραστική ουσία είναι η atazanavir. Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg atazanavir (ως θειικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Το περίβλημα και το μελάνι εκτύπωσης του καψακίου περιέχουν ζελατίνη, κόμμεα λάκκας, υδροξείδιο του αμμωνίου, σιμεθικόνη, προπυλενογλυκόλη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του REYATAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε καψάκιο του REYATAZ 200 mg περιέχει 200 mg atazanavir.

Αδιαφανές μπλε καψάκιο τυπωμένο με λευκό μελάνι, με "BMS 200 mg" στο ένα μισό και με "3631" στο άλλο μισό.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 200 mg διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 60 καψάκια. Κάθε κουτί περιέχει είτε μία είτε τρεις φιάλες των 60 σκληρών καψακίων.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 200 mg διατίθενται επίσης σε κυψέλες συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 60 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη των συσκευασιών σε όλες τις χώρες.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REYATAZ 300 mg σκληρά καψάκια atazanavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ
3. Πώς να πάρετε το REYATAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του

**Το REYATAZ είναι ένα αντι-ικό (ή αντιετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας τον αριθμό των ιών HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το REYATAZ ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Τα καψάκια REYATAZ μπορεί να χρησιμοποιηθούν από τους ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα. Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το REYATAZ επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Συνήθως συνταγογραφείται μαζί με άλλα αντι-HIV φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το REYATAZ είναι ο καλύτερος για σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ

##### Μην πάρετε το REYATAZ

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην atazanavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα ήπατος.** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το REYATAZ
- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά:** βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και REYATAZ*
  - Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή), σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που

μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδίνη (που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργονοβίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)

- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St John's (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
- τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και να σας ανακουφίσει από το άγχος)
- λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα).
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης και του συνδυασμού glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλденаφίλη μαζί με REYATAZ όταν η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλденаφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Το REYATAZ δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερα πριν πάρουν ή ενώ παίρνουν το REYATAZ. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το REYATAZ και να είστε σίγουροι ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν υποφέρετε από ηπατίτιδα Β ή C
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν υποφέρετε από αιμοφιλία Α ή Β
- εάν χρειάζεσθε αιμοδιύλιση

Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που λάμβαναν REYATAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές

μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γόφο, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχοληρυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χοληρυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το REYATAZ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν REYATAZ μπορεί να απαιτηθεί έλεγχος της καρδιάς. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει γι' αυτό.

### **Παιδιά**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του REYATAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

### **Άλλα φάρμακα και REYATAZ**

**Δεν πρέπει να πάρετε REYATAZ με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αριθμούνται στο τμήμα Μην πάρετε το REYATAZ, στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το REYATAZ. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε αυτά:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιείται από άνδρες για τη θεραπεία της ανικανότητας (στυτική δυσλειτουργία))
- εφόσον παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το REYATAZ για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μη χάσετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του REYATAZ ή 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ, Η<sub>2</sub>-αναστολείς όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού
- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούμενες για την μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που μπορεί να ληφθεί με το REYATAZ. Είναι σημαντικό να ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (που λαμβάνεται ενδορρινικά ή εισπνέεται, για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων ή άσθματος).

#### **Το REYATAZ με τροφή και ποτό**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το REYATAZ με τροφή (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό), διότι αυτό βοηθά τον οργανισμό να απορροφήσει το φάρμακο.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του REYATAZ, εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν όσο παίρνουν REYATAZ. Οι προσβεβλημένες από HIV γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν γιατί ο ιός είναι δυνατόν να μεταδοθεί μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### **Το REYATAZ περιέχει λακτόζη.**

Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το REYATAZ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός αντίσταση στη θεραπεία.

**Η συνιστώμενη δόση καψακίων REYATAZ για ενήλικες είναι 300 mg μία φορά την ημέρα μαζί με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα και μαζί με τροφή**, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα αντι-HIV. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του REYATAZ σύμφωνα με την αντι-HIV θεραπεία σας.

**Για παιδιά (ηλικίας από 6 έως 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο βάρος του παιδιού.** Η δόση των καψακίων REYATAZ για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά καθημερινά με τροφή μαζί με 100 mg ριτοναβίρης όπως αναφέρεται παρακάτω:

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ Μια δόση την ημέρα (mg)</b>	<b>Ριτοναβίρη Μια Δόση* καθημερινά (mg)</b>
15 έως κάτω από 35	200	100
τουλάχιστον 35	300	100

\*Καψάκια ριτοναβίρης, δισκία ή πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Το REYATAZ διατίθεται επίσης σε μορφή πόσιμης κόνεως για παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg. Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από πόσιμη κόνι σε καψάκια, ενδέχεται να γίνει αλλαγή της δόσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις για το REYATAZ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

**Πάρτε τα καψάκια REYATAZ με τροφές** (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό). Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. **Μην ανοίγετε τα καψάκια.**

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REYATAZ από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα REYATAZ, ενδέχεται να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ίκτερος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε περισσότερα καψάκια REYATAZ από αυτά που σας συνέστησε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας για τον HIV ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REYATAZ**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα. Εάν έχει σχεδόν φθάσει η ώρα για την επόμενη δόση, μη πάρετε αυτή που ξεχάσατε. Περιμένετε να πάρετε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ πριν μιλήσετε στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας .

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το REYATAZ, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει μια αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας με REYATAZ. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το REYATAZ και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με



συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των οφθαλμών που προκαλεί ερυθρότητα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή ερυθρά εξογκώματα (οζίδια).

- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή αν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REYATAZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν REYATAZ εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών.
- Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά στα άτομα που παίρνουν REYATAZ παρουσιάζονται πέτρες στους νεφρούς. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στη ράχη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος (στομαχικό άλγος δυσφορίας), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (ανεπάρκεια αναπνοής)
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιχείλιος έρπης), δυσγευσία (έκπτωση της αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αίσθημα τάσεως του επιγαστρίου), ξηροστομία, κοιλιακή διαστολή
- αγγειοοίδημα (σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραιώση των μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)

- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, ευαισθησία αδυναμίας μυών, που δεν οφείλεται σε άσκηση),
- άλγος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης, στο κουτί, ή στην κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το REYATAZ**

- Η δραστική ουσία είναι η atazanavir. Κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg atazanavir (ως θειικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Το περίβλημα και το μελάνι εκτύπωσης του καψακίου περιέχουν ζελατίνη, κόμμεα λάκκας, υδροξείδιο του αμμωνίου, σιμεθικόνη, ερυθρό οξείδιο σιδήρου, μέλαν οξείδιο σιδήρου, κίτρινο οξείδιο σιδήρου, προπυλενογλυκόλη, ινδικοκαρμίνιο (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του REYATAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε καψάκιο του REYATAZ 300 mg περιέχει 300 mg atazanavir.

Αδιαφανές κόκκινο και μπλε καψάκιο τυπωμένο με λευκό μελάνι, με "BMS 300 mg" στο ένα μισό και με "3622" στο άλλο μισό.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 300 mg διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 30 καψάκια. Σε ένα κουτί περιέχονται είτε μια είτε τρεις φιάλες με 30 σκληρά καψάκια.

Τα σκληρά καψάκια REYATAZ 300 mg διατίθενται επίσης σε κυψέλες συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 30 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη των συσκευασιών σε όλες τις χώρες.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REYATAZ 50 mg πόσιμη κόνις atazanavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ
3. Πώς να πάρετε το REYATAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REYATAZ και ποια είναι η χρήση του

**Το REYATAZ είναι ένα αντι-ικό (ή αντιρετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας τον αριθμό των ιών HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το REYATAZ ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Η πόσιμη κόνις REYATAZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί από παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg (βλέπε παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το REYATAZ»). Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το REYATAZ επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται μαζί με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το REYATAZ είναι ο καλύτερος για σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REYATAZ

##### Μην πάρετε το REYATAZ

- σε περίπτωση αλλεργίας στην atazanavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα ήπατος. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το REYATAZ
- σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά: βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και REYATAZ*
  - Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)

- αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή), σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδύλη (που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)
- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
- φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St John's (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
- τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και να σας ανακουφίσει από το άγχος)
- λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα).
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού elbasvir/grazoprevir σταθερής δόσης και του συνδυασμού glecaprevir/pibrentasvir σταθερής δόσης (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλденаφίλη μαζί με REYATAZ όταν η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλденаφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Το REYATAZ δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερος πριν πάρουν ή ενώ παίρνουν το REYATAZ. Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το REYATAZ και να είστε σίγουροι ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν υποφέρετε από ηπατίτιδα Β ή C
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν υποφέρετε από αιμοφιλία τύπου Α ή Β
- εάν χρειάζεσθε αιμοδιύλιση

Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που ελάμβαναν REYATAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχοληρυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το REYATAZ. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν REYATAZ. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν REYATAZ μπορεί να απαιτηθεί έλεγχος της καρδιάς. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει γι' αυτό.

### **Παιδιά**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του REYATAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

### **Άλλα φάρμακα και REYATAZ**

**Δεν πρέπει να πάρετε REYATAZ με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αριθμούνται στο τμήμα «Μην πάρετε το REYATAZ», στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το REYATAZ. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε αυτά:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφαβιρένζη)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιείται από άνδρες για τη θεραπεία της ανικανότητας (σττυτική δυσλειτουργία))
- εφόσον παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το REYATAZ για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μη χάσετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του REYATAZ ή 2 ώρες μετά τη λήψη του REYATAZ, Η<sub>2</sub>-αναστολείς όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού

- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούμενες για την μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που μπορεί να ληφθεί με το REYATAZ. Είναι σημαντικό να ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (που λαμβάνεται ενδορρινικά ή εισπνέεται, για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων ή άσθματος).

### **Το REYATAZ με τροφή και ποτό**

Ανατρέξτε στην παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το REYATAZ».

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του REYATAZ, εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν όσο παίρνουν REYATAZ. Οι προσβεβλημένες από HIV γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν γιατί ο ιός είναι δυνατόν να μεταδοθεί μέσω του μητρικού γάλακτος.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

### **Η πόσιμη κόνις REYATAZ περιέχει:**

- 63 mg ασπαρτάμης ανά φακελίσκο. Η ασπαρτάμη αποτελεί πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβές εάν έχετε φαινυλκετονουρία (PKU), μία σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή ο οργανισμός δεν μπορεί να την απομακρύνει σωστά.
- 1,3 g σακχαρώδης ανά φακελίσκο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ενδέχεται να είναι επιβλαβές στα δόντια. Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, ενημερώστε το γιατρό σας πριν δώσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν στο παιδί σας.

## **3. Πώς να πάρετε το REYATAZ**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός αντίσταση στη θεραπεία.

**Για παιδιά (ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών που ζυγίζουν τουλάχιστον 5 kg), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο βάρος του παιδιού.** Η δόση της πόσιμης κόνεως REYATAZ για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά καθημερινά με τροφή μαζί με ριτοναβίρη όπως αναφέρεται παρακάτω:

<b>Βάρος Σώματος (kg)</b>	<b>REYATAZ Μια δόση την ημέρα (mg)</b>	<b>Ριτοναβίρη μία δόση την ημέρα (mg)</b>
-------------------------------	--	---



Τουλάχιστον 5 έως κάτω από 15	200 mg (4 φακελίσκοι <sup>α</sup> )	80 mg <sup>β</sup>
Τουλάχιστον 15 έως κάτω από 35	250 mg (5 φακελίσκοι <sup>α</sup> )	80 mg <sup>β</sup>
Τουλάχιστον 35	300 mg (6 φακελίσκοι <sup>α</sup> )	100 mg <sup>γ</sup>
<sup>α</sup> Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg REYATAZ <sup>β</sup> Πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης <sup>γ</sup> Πόσιμο διάλυμα ή καψάκιο/δισκίο ριτοναβίρης		

Το REYATAZ διατίθεται επίσης σε μορφή καψακίων για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 6 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και που έχουν τη δυνατότητα να καταπίνουν τα καψάκια. Ενθαρρύνεται η μεταπήδηση από REYATAZ πόσιμη κόνις σε καψάκια REYATAZ αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα με συνέπεια να καταπίνουν τα καψάκια.

Κατά τη μεταπήδηση από πόσιμη κόνις σε καψάκια, ενδέχεται να γίνει αλλαγή της δόσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Δεν υπάρχουν προτεινόμενες δόσεις για το REYATAZ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

#### **Οδηγίες για την πόσιμη κόνι REYATAZ:**

- Για παιδιά τα οποία μπορούν να πιουν υγρά από κύπελλο, η πόσιμη κόνις REYATAZ πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή ή ροφήματα. Εάν η πόσιμη κόνις REYATAZ αναμειγνύεται με νερό, θα πρέπει ταυτόχρονα να λαμβάνεται και τροφή.
- Για παιδιά που δεν μπορούν να φάνε στερεά τροφή ή να πιουν υγρά από κύπελλο, η πόσιμη κόνις REYATAZ πρέπει να αναμειγνύεται με βρεφικό γάλα και να χορηγείται χρησιμοποιώντας μία σύριγγα ταΐσματος. Ζητήστε τη σύριγγα ταΐσματος από το φαρμακοποιό σας. Μη χρησιμοποιείτε μπιμπερό για να χορηγήσετε το REYATAZ αναμειγμένο με βρεφικό γάλα.
- Ανατρέξτε στις «Οδηγίες Χρήσης» στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης για το πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε μία δόση πόσιμης κόνεως REYATAZ.
- Η πόσιμη κόνις REYATAZ θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε διάστημα 60 λεπτών από την ανάμειξη.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REYATAZ από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα REYATAZ, ενδέχεται να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ίκτερος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε ή δώσετε μεγαλύτερη ποσότητα πόσιμης κόνεως REYATAZ από αυτή που σας συνέστησε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας για τον HIV ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REYATAZ**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση ή αν ξεχάσετε να δώσετε μία δόση στο παιδί σας, πάρτε ή δώστε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε ή δώστε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στην κανονική της ώρα. Εάν έχει σχεδόν φθάσει η ώρα για την επόμενη δόση του παιδιού σας, μη πάρετε ή δώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Περιμένετε να πάρετε ή δώσετε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. **Μην πάρετε ή δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το REYATAZ πριν μιλήσετε στο γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας .

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το REYATAZ, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει μια αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα η οποία μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας με REYATAZ. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το REYATAZ και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των οφθαλμών που προκαλεί ερυθρότητα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή ερυθρά εξογκώματα (οζίδια).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή αν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REYATAZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας B ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν REYATAZ εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών.
- Το REYATAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά στα άτομα που παίρνουν REYATAZ παρουσιάζονται πέτρες στους νεφρούς. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στη ράχη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε REYATAZ είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος (στομαχικό άλγος δυσφορίας), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (ανεπάρκεια αναπνοής)
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιχείλιος έρπης), δυσγευσία (έκπτωση της αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αίσθημα τάσεως του επιγαστρίου), ξηροστομία, κοιλιακή διαστολή
- αγγειοοίδημα (σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραίωση των μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)
- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (ίσως επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, ευαισθησία αδυναμίας μυών, που δεν οφείλεται σε άσκηση),
- άλγος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το REYATAZ**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στο φακελίσκο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης. Μην ανοίγετε το φακελίσκο παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι να τον χρησιμοποιήσετε.

Μετά την ανάμειξη της πόσιμης κόνεως με τροφή ή ροφήματα, το μείγμα μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη από 30°C) για διάστημα έως 1 ώρας.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το REYATAZ

- Η δραστική ουσία είναι η atazanavir. Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg atazanavir (ως θευκό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι ασπαρτάμη (E951), σακχαρόζη και βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι βανίλια.

### Εμφάνιση του REYATAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάθε φακελίσκος πόσιμης κόνεως REYATAZ 50 mg περιέχει 50 mg atazanavir.

Διατίθεται ένα μέγεθος συσκευασίας: 1 κουτί με 30 φακελίσκους.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 356 23976333

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Οδηγίες χρήσης

Αυτές οι οδηγίες σας δείχνουν πώς να παρασκευάζετε και να χορηγείτε μία δόση πόσιμης κόνεως REYATAZ. Βεβαιωθείτε ότι έχετε διαβάσει και κατανοήσει αυτές τις οδηγίες πριν να δώσετε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας.

Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση με βάση την ηλικία και το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Να δίνετε πάντα στο παιδί σας το φάρμακο μέσα σε διάστημα 60 λεπτών από την ανάμειξη.

### Πριν να δώσετε το φάρμακο

1. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φακελίσκων πόσιμης κόνεως REYATAZ που χρειάζονται (βλέπε παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το REYATAZ»).
2. Πριν από τη χρήση, χτυπήστε απαλά το φακελίσκο με το δάχτυλο. Κόψτε κάθε φακελίσκο κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής.
3. Επιλέξτε την κατάλληλη από τις επιλογές που παρατίθενται παρακάτω για να δώσετε την πόσιμη κόνι REYATAZ στο παιδί σας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτεροι όγκοι ή ποσότητες βρεφικού γάλακτος σε υγρή μορφή, ροφήματος ή τροφής. Βεβαιωθείτε ότι το παιδί σας έχει λάβει ολόκληρη την ποσότητα του βρεφικού γάλακτος, του ροφήματος ή της τροφής που περιέχει το φάρμακο.

### Προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου με βρεφικό γάλα υγρής μορφής χρησιμοποιώντας ένα δοσομετρικό κύπελλο χορήγησης φαρμάκων ή ένα μικρό περιέκτη και μία σύριγγα ταΐσματος (ζητείστε τη σύριγγα ταΐσματος από το φαρμακοποιό σας):

1. Τοποθετήστε το περιεχόμενο των φακελίσκων σε ένα δοσομετρικό κύπελλο χορήγησης φαρμάκων ή ένα μικρό περιέκτη.
2. Προσθέστε 10 ml παρασκευασμένου βρεφικού γάλακτος σε υγρή μορφή και αναμειξτε με ένα κουτάλι.
3. Τοποθετήστε το ρύγχος της σύριγγας ταΐσματος μέσα στο μείγμα και τραβήξτε το έμβολο έως ότου αναρροφηθεί ολόκληρη η ποσότητα του βρεφικού γάλακτος.
4. Τοποθετήστε τη σύριγγα μέσα στο στόμα του παιδιού σας στραμμένη προς το μάγουλο και πιέστε το έμβολο ώστε να εξέλθει το φάρμακο.
5. Τοποθετήστε ακόμη 10 ml παρασκευασμένου βρεφικού γάλακτος στο κύπελλο ή τον περιέκτη και ξεπλύνετε την απομένουσα ποσότητα πόσιμης κόνεως από το κύπελλο ή τον περιέκτη.
6. Τοποθετήστε το ρύγχος της σύριγγας μέσα στο μείγμα και τραβήξτε το έμβολο έως ότου αναρροφηθεί ολόκληρη η ποσότητα του βρεφικού γάλακτος.
7. Τοποθετήστε τη σύριγγα μέσα στο στόμα του παιδιού σας στραμμένη προς το μάγουλο και πιέστε το έμβολο ώστε να εξέλθει το φάρμακο.
8. Δώστε στο παιδί σας τη συνιστώμενη δόση ριτοναβίρης αμέσως μετά τη χορήγηση της πόσιμης κόνεως REYATAZ.

### Προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου με ροφήματα

1. Τοποθετήστε το περιεχόμενο των φακελίσκων σε ένα μικρό κύπελλο.
2. Προσθέστε 30 ml ροφήματος και αναμειξτε με ένα κουτάλι.
3. Δώστε στο παιδί να πιεί το μείγμα.
4. Προσθέστε ακόμη 15 ml ροφήματος, αναμειξτε και δώστε στο παιδί να πιεί το μείγμα.
5. Εάν χρησιμοποιήθηκε νερό, θα πρέπει ταυτόχρονα να ληφθεί και τροφή.

### Προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου με τροφή

1. Τοποθετήστε το περιεχόμενο των φακελίσκων σε ένα μικρό περιέκτη.
2. Προσθέστε τουλάχιστον μία κουταλιά της σούπας τροφή και αναμειξτε.
3. Ταΐστε το παιδί σας με το μείγμα.
4. Προσθέστε ακόμη μία κουταλιά της σούπας στον περιέκτη, αναμειξτε και δώστε ξανά το μείγμα στο παιδί σας.

Εάν έχετε οποιασδήποτε απορίες σχετικά με το πώς να παρασκευάσετε ή να δώσετε μία δόση πόσιμης κόνεως REYATAZ, επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.