

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 54,79 mg laktozy w kapsułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste, białe-niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym i niebieskim tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 100 mg”, na drugiej połowie nadruk „3623”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ kapsułki, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 6 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)). Dane uzyskane od dzieci w wieku od 6 do 18 lat są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wybór produktu REYATAZ do leczenia dorosłych pacjentów i dzieci, u których stosowano już wcześniej leki przeciwretrowirusowe, powinien być oparty na ocenie indywidualnej oporności wirusowej i historii leczenia danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dorośli: zalecana dawka produktu REYATAZ kapsułki wynosi 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i z posiłkiem. Rytonawir jest stosowany jako środek przyspieszający farmakokinetkę atazanawiru (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 6 do 18 lat): U dzieci dawkę produktu REYATAZ kapsułki ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu REYATAZ muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

Tabela 1.: Dawka produktu REYATAZ kapsułki z rytonawirem u dzieci (od 6 do 18 lat)

Masa ciała (kg)	Jednorazowa dawka dobową produktu REYATAZ	Jednorazowa dawka dobową rytonawiru^a
------------------------	--	--

od 15 do 20	150 mg	100 mg ^b
od 20 do 40	200 mg	100 mg
co najmniej 40	300 mg	100 mg

^a Rytonawir w postaci kapsułek, tabletek lub roztworu do picia.

^b U dzieci o masie ciała od 15 do 20 kg, które nie mogą połknąć kapsułek lub tabletek rytonawiru, można stosować rytonawir roztwór do picia w dawce nie mniejszej niż 80 mg i nie większej niż 100 mg.

Dostępne dane nie uzasadniają stosowania produktu REYATAZ w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru u dzieci ważących mniej niż 15 kg.

Dzieci (poniżej 6 lat): Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REYATAZ u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Produktu leczniczego REYATAZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, ze względów bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: REYATAZ z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. REYATAZ z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o łagodnym stopniu nasilenia. Produktu REYATAZ nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg może nie zapewnić wystarczającej ekspozycji na atazanawir, zwłaszcza gdy działanie atazanawiru lub całego schematu może być upośledzone z powodu oporności na leki. Ponieważ dostępne dane są ograniczone oraz ze względu na zmienność osobniczą u pacjentek podczas ciąży, można rozważyć monitorowanie stężenia leku (TDM, ang. Therapeutic Drug Monitoring) w celu zapewnienia odpowiedniej ekspozycji.

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir lub antagoniści receptora H₂).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru lub antagonisty receptora H₂, można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir, jak i antagonistę receptora H₂.

W okresie poporodowym:

Po możliwym zmniejszeniu ekspozycji na atazanawir w drugim i trzecim trymestrze, ekspozycja na atazanawir może wzrosnąć w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po porodzie (patrz punkt 5.2).

Dlatego pacjentki po porodzie należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

- W tym okresie zalecenia dawkowania dla pacjentek po porodzie są takie same, jak dla pacjentek nie będących w ciąży, także zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wpływają na ekspozycję na atazanawir (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania: stosować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z symwastatyną lub lowastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z produktem REYATAZ, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie inhibitora PDE5, syldenafile, w leczeniu tylko płucnego nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Skojarzone stosowanie syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Produktu REYATAZ z rytonawirem nie wolno stosować z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.5).

Produktu REYATAZ nie wolno stosować z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta, że nie wykazano, aby obecnie dostępne leczenie przeciwwirusowe zapobiegało ryzyku zakażenia HIV innych osób poprzez krew lub kontakty seksualne. Należy nadal stosować właściwe środki zabezpieczające.

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę nie było oceniane klinicznie. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa atazanawiru (wpływ na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie są one zalecane. Tylko w przypadku skojarzonego podawania atazanawiru z rytonawirem i efawirenzu można rozważyć zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę. W takim przypadku uzasadnione jest ściśle monitorowanie kliniczne (patrz poniżej „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenie czynności wątroby: Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność produktu REYATAZ nie zostało ustalone u pacjentów z poważnymi schorzeniami wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby

w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni być oni poddani obserwacji klinicznej zgodnie ze standardami postępowania. W przypadku nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Jednak u pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z produktem REYATAZ zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) REYATAZ powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy REYATAZ jest zalecany wraz z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT i (lub) pacjentom, u których występują czynniki ryzyka (bradykardia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (patrz punkt 4.8 i 5.3)).

Pacjenci z hemofilią: Opisywano nasilenie krwawień, w tym samoistne krwiaki w skórze i krwawienia dostawowe, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisanych przypadków leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

Podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego pacjentów zakażonych wirusem HIV występuje redystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Długotrwałe efekty tego zjawiska nie są obecnie znane. Wiedza o mechanizmie nie jest pełna. Postawiono hipotezę o związku pomiędzy trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Większe ryzyko wystąpienia lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak długość trwania leczenia przeciwretrowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne. Ocena kliniczna powinna obejmować badanie przedmiotowe redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. Combination antiretroviral therapy - CART), w tym CART z użyciem produktu REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru), jest związane z dyslipidemią. Należy wziąć pod uwagę oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe powinny być leczone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje powstanie zaburzeń lipidowych (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki. Znaczenie kliniczne takich zmian nie zostało wykazane, przy braku badań oceniających specyficznie czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Podczas wyboru leczenia przeciwretrowirusowego musi być przede wszystkim brana pod uwagę skuteczność przeciwwirusowa. Zaleca się zapoznanie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania dyslipidemii.

Hiperglikemia

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisano wystąpienie cukrzycy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, nasilenie cukrzycy. U części z nich hiperglikemia była ciężka i w niektórych przypadkach współwystępowała z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów współistniały inne choroby wymagające stosowania terapii i leków, które łączy się z rozwojem cukrzycy i hiperglikemii.

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących REYATAZ występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących REYATAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu REYATAZ schematy leczenia przeciwretrowirusowego. Nie zaleca się zmniejszenia dawki atazanawiru, ponieważ może to spowodować utratę skuteczności klinicznej i powstanie oporności.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ występuje kamica nerkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki należy przerwać leczenie produktem REYATAZ.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub DRESS związanych ze stosowaniem produktu REYATAZ, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia produktem REYATAZ.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z atorwastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z newirapiną lub efawirenzem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ i rytonawiru, odpowiednio do 400 mg i 200 mg, podając jednocześnie efawirenz i zachowując ścisłą kontrolę kliniczną.

Atazanawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Inhibitory PDE5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji: należy zachować szczególną ostrożność przepisując inhibitory PDE5 (syldenafil, tadalafil lub wardenafil) do leczenia zaburzeń erekcji pacjentom otrzymującym produkt REYATAZ z małą dawką rytonawiru. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z tymi produktami leczniczymi może znacząco zwiększać ich stężenia oraz powodować działania niepożądane wynikające ze stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, takie jak niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia oraz priapizm (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane, chyba że ocena korzyść/ryzyko uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania REYATAZ/rytonawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie salmeterolu oraz produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Wchłanianie atazanawiru może ulec zmniejszeniu w przypadkach, w których, niezależnie od przyczyny, zwiększyło się pH soku żołądkowego.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Dzieci

Bezpieczeństwo

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego i drugiego (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować wydłużenie odstępu PR. U dzieci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia (blokiem przedsionkowo-komorowym w stopniu drugim lub wyższym, lub złożonym blokiem pęczka Hisa), produkt REYATAZ należy stosować ostrożnie i tylko wówczas gdy korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności serca, biorąc pod uwagę stan kliniczny (np. występowanie bradykardii).

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność. O ile u dorosłych pacjentów można oczekiwać braku korzyści w przypadku ≥ 4 mutacji dotyczących inhibitorów proteaz (PI), to u dzieci nawet mniejsza ich liczba może prognozować brak korzyści (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru profil interakcji metabolicznych z innymi lekami dla rytonawiru może być dominujący, ponieważ rytonawir jest silniejszym inhibitorem CYP3A4 niż atazanawir. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia produktem REYATAZ i rytonawirem.

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu REYATAZ z rytonawirem ze środkami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski zakres terapeutyczny, takimi jak: astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, podawany doustnie midazolam i alkaloidy z grupy ergotaminy, zwłaszcza ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem i rytonawirem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz produktami leczniczymi innymi niż leki przeciwretrowirusowe (zwiększenia zaznaczono jako „ $\uparrow$ ”, zmniejszenie jako „ $\downarrow$ ”, brak zmian jako „ $\leftrightarrow$ ”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewspomagany atazanawir, co nie jest zgodne z zarejestrowanym sposobem stosowania tego produktu.

Tabela 2: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: $\uparrow 250\%$ ($\uparrow 144\%$ $\uparrow 403\%$)* Atazanawir C_{max} : $\uparrow 120\%$ ($\uparrow 56\%$ $\uparrow 211\%$)* Atazanawir C_{min} : $\uparrow 713\%$ ($\uparrow 359\%$ $\uparrow 1339\%$)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z tymi produktami leczniczymi nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te leki.
Abakawir	Skojarzone podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z abakawirem nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizmem interakcji jest zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po produkcji REYATAZ i rytonawirze przyjętych z posiłkiem. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru ze stawudyną nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	

Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumanem dyzoproksylu tenofowiru (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z tenofowirem wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i tenofowirem jest nieznany.	
Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Fumaran dyzoproksylu tenofowiru AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tenofowirem, w tym zaburzeniami nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenz i produktu REYATAZ/rytonawir nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i produktu REYATAZ i rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC↑ 41% Raltegrawir C_{max}↑ 24% Raltegrawir C_{12hr}↑ 77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Isentress
<i>Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C</i>		
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę)	boceprewir AUC ↔5% boceprewir C_{max} ↔7% boceprewir C_{min} ↔18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C_{max} ↓ 25% atazanawir C_{min} ↓ 49% rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C_{max} ↓ 27% rytonawir C_{min} ↓ 45%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir, co może być związane ze zmniejszoną skutecznością produktu i utratą kontroli nad wirusem HIV. W przypadku uznania tego za konieczne, w indywidualnych przypadkach można rozpatrywać jednoczesne stosowanie tych leków u pacjentów ze zmniejszoną liczbą wirusów oraz zakażonych szczepem wirusa HIV, który nie wydaje się oporny na schemat leczenia HIV. Uzasadnione jest zwiększenie kontroli klinicznej i laboratoryjnej hamowania wirusa HIV.

ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itrakonazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. Nie zaleca się stosowania dużych dawek itrakonazolu (>200 mg/dobę).
Itrakonazol	Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	
	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomaganych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że produkt REYATAZ i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itrakonazolu.	

Worykonazol	Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem. Działanie skojarzonego doustnego podania worykonazolu i małych dawek (100 mg) rytonawiru badano u zdrowych ochotników. Małe dawki rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) zmniejszały wartość C_{max} i AUC worykonazolu (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓9% do ↓36%) i 39% (od ↓22% do ↓52%). Podanie worykonazolu powodowało niewielkie zmniejszenie wartości C_{max} i AUC rytonawiru w stanie stacjonarnym (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓6% do ↓39%) i 14% (od ↓26% do ↑1%).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy starannie monitorować w kierunku działań niepożądanych i (lub) utraty skuteczności w czasie skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu REYATAZ i rytonawiru oraz flukonazolu.
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ i rytonawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na pochodne z grupy ryfamycyny i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ/rytonawir.

Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Bez Tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z Tenofowirem 300 mg raz na dobę		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów przyjmujących tenofowir Jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z tenofowirem oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	

Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem dyzoproksylu tenofowiru w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie produktu REYATAZ i

Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Chociaż tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednocześnie zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	REYATAZ i rytonawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące..
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Może zwiększać stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru może potencjalnie zmniejszyć lub rzadziej zwiększyć INR.	Zaleca się uważne monitorowanie INR podczas stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru, szczególnie w czasie rozpoczynania leczenia.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		

Irynotekan	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z irynotekanem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekanem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Jednoczesne podawanie wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia tych leków w wyniku hamowania CYP3A4.	Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia tych leków w surowicy, aż do ustabilizowania wartości.
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY		
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, Podawana ogólnie lidokaina, Chinidyna	Jednoczesne podawanie tych leków z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu. Interakcja pomiędzy amiodaronem lub podawaną ogólnie lidokainą a atazanawirem zachodzi na drodze hamowania CYP3A. Chinidyna charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, jej stosowanie jest przeciwwskazane z uwagi na potencjalne hamowanie CYP3A przez REYATAZ i rytonawir.	Zaleca się ostrożność i monitorowanie stężeń leków, jeśli to możliwe. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie chinidyny (patrz punkt 4.3).
<i>Blokery kanału wapniowego</i>		
Beprydyl	Produktu REYATAZ i rytonawiru nie należy stosować z lekami, które są substratami dla CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Diltiazem 180 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylo-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Deacetylo-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru. Obserwowano wydłużenie maksymalnego odstępu PR w porównaniu do samego atazanawiru. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem diltiazemu i produktu REYATAZ z rytonawirem. Interakcja pomiędzy diltiazemem a atazanawirem zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki diltiazemu o 50%, a następnie jej dostosowanie do potrzeb i obserwację zapisu EKG.

Werapamil	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez REYATAZ i rytonawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z syldenafilem.
PRODUKTY ZIOŁOWE		

Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z zielem dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ/ rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest także metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem REYATAZ i rytonawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Interakcja polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego działania na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
PIŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego z produktem REYATAZ i rytonawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie sildenafilu, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie produktem REYATAZ i rytonawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane uzyskane w czasie stosowania innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy stosować produktu REYATAZ i rytonawiru jednocześnie z triazolamem ani doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt REYATAZ i rytonawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli produkt REYATAZ podaje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ścisłe monitorowanie pacjenta i odpowiednie postępowanie w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zastosowanie produktu REYATAZ w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

W badaniu klinicznym A1424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu A1424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe (w skład którego nie wchodził produkt REYATAZ) i miało ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu otrzymało fototerapię przez maksymalnie 4 dni. Nie stwierdzono przypadku żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodków.

Zalecania dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2 oraz dane farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2.

Nie wiadomo czy REYATAZ podawany matce w okresie ciąży może nasilać fizjologiczną hiperbilirubinemię i prowadzić do żółtaczki jąder podstawy mózgu (*kernicterus*) u noworodków i niemowląt. W okresie przed porodem należy rozważyć dodatkową obserwację.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atazanawir lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Badania na szczurach wykazały, że atazanawir jest wydzielany z mlekiem. Ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia wirusem z mlekiem matki, jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

W nieklinicznych badaniach na szczurach dotyczących płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl płodności bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być poinformowani, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających REYATAZ opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pod względem bezpieczeństwa stosowania leczenia, REYATAZ był oceniany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w kontrolowanych badaniach klinicznych u 1806 dorosłych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę (1151 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 52 tygodnie i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 152 tygodnie) lub produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę (655 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 96 tygodni i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 108 tygodni).

Z wyjątkiem żółtaczki i zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy, które częściej opisywano dla skojarzenia produktu REYATAZ i rytonawiru, działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę były podobne do tych u pacjentów otrzymujących REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę lub REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, jedynymi działaniami niepożądanymi opisywanymi bardzo często, z co najmniej możliwym związkiem przyczynowym ze schematami leczenia zawierającymi REYATAZ i jeden lub więcej leków z grupy NRTIs były: nudności (20%), biegunka (10%) i żółtaczka (13%). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, częstość występowania żółtaczki wynosiła 19%. W większości przypadków żółtawkę obserwowano w okresie od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Oceny działań niepożądanych dla produktu REYATAZ dokonano w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określona jest według następujących ustaleń: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	niezbyt często: nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	niezbyt często: cukrzyca ^a , hiperglikemia ^{a,b} , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, splątanie, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, amnezja, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: <i>torsades de pointes</i> ^a rzadko: wydłużenie odstępu QTc ^a , obrzęki, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	niezbyt często: duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, bóle brzucha, nudności, dyspepsja; niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie w obrębie jamy brzusznej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczką; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa ^a , zastój żółci ^a , rzadko: powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia), zapalenie woreczka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^{a,b} , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona ^{a,b} , wysypka pęcherzykowo-grudkowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	niezbyt często: zanik mięśni, bóle stawów, bóle mięśni; rzadko: miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz;

rzadko: ból nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

często: zespół lipodystrofii^b, zmęczenie;
niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia;
rzadko: zaburzenia chodu

^a Te działania niepożądane zostały stwierdzone w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie obserwowano ich w trakcie badań klinicznych z produktem REYATAZ. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na REYATAZ w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2321).

^b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz punkt c. Opis wybranych działań niepożądanych.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe było związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów zakażonych wirusem HIV (lipodystrofia), włączając utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i w obrębie twarzy, zwiększenie ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerost piersi i odkładanie się tłuszczu na powierzchni grzbietowo- szyjnej (kark bawoli).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego łączy się z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania produktu REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W grupie pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTIs najczęściej opisywaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, zgłaszanej głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (87%, stopień nasilenia 1, 2, 3 lub 4). Stopień 3 lub 4 zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej zanotowano u 37% (6% stopień 4). Wśród pacjentów leczonych produktem REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, 53% z nich miało zwiększenie stężenia w surowicy bilirubiny całkowitej o stopniu nasilenia 3 i 4. Wśród wcześniej nie leczonych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w stopniu 3-4 wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych o znaczeniu klinicznym (stopień nasilenia 3 i 4) opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

U 2% pacjentów leczonych produktem REYATAZ występowało równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT) o nasileniu stopnia 3 do 4 i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy o nasileniu stopnia 3 do 4.

d. *Dzieci i młodzież*

W badaniach klinicznych u dzieci od 3. miesiąca do 18 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

e. *Inne szczególne populacje*

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów ze współwystępującymi zakażeniami częściej występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości zwiększania stężenia bilirubiny w surowicy u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość pojawiającego się w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla produktu REYATAZ i porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem produktu REYATAZ u ludzi jest ograniczone. Zdrowi ochotnicy przyjmowali jednorazowo doustnie dawki do 1200 mg bez objawów sugerujących działania toksyczne. Po dużych dawkach, które prowadzą do dużej ekspozycji na lek, można zaobserwować żółtaczkę spowodowaną zwiększeniem w surowicy stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (bez towarzyszących zmian w badaniach czynności wątroby) lub wydłużenie odstępu PR (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu produktu REYATAZ powinno polegać na postępowaniu objawowym oraz kontroli podstawowych czynności życiowych, elektrokardiogramu (EKG) i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, to aby usunąć niewchłonięty atazanawir należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Można podać aktywowany węgiel, aby wspomóc usuwanie niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu REYATAZ. Ponieważ atazanawir jest metabolizowany w wątrobie i silnie wiąże się z białkami, to jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tej substancji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania: atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. Protease inhibitor – PI). Ta substancja wybiórczo hamuje specyficzne dla wirusa przetwarzanie białek Gag-Pol wirusa w komórkach zakażonych wirusem HIV-1, zapobiegając tym samym tworzeniu dojrzałych wirionów i zakażaniu innych komórek.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: atazanawir wykazuje działanie przeciw HIV-1 (wobec wszystkich badanych szczepów) i przeciw HIV-2 w hodowlach komórkowych.

Oporność

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi leczonych niewspomagany atazanawirem, substytucja I50L, czasami w skojarzeniu z zamianą w pozycji A71V, jest podstawową substytucją wskazującą na oporność na atazanawir. Poziomy oporności na atazanawir obejmowały zakres 3,5-29 razy bez oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy. W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi, leczonych niewspomagany atazanawirem, substytucja I50L nie wystąpiła u żadnego pacjenta, u którego wyjściowo nie stwierdzono substytucji typowych dla inhibitorów proteazy. U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w czasie leczenia atazanawirem (z rytonawirem lub bez rytonawiru) rzadko stwierdzano substytucję w pozycji N88S. Substytucja ta może powodować zmniejszenie wrażliwości na atazanawir, kiedy występuje wraz z innymi substytucjami, jednak w badaniach klinicznych substytucja N88S jako taka nie zawsze prowadziła do genotypowej oporności na atazanawir ani nie miała stałego wpływu na skuteczność kliniczną.

Tabela 3. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 138, 96 tygodni)

Częstość	substytucje <i>de novo</i> dla PI (n=26) ^a
>20%	żadna
10-20%	żadna

^a Liczba pacjentów z dwoma oznaczeniami genotypowania klasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym substytucja M184I/V wystąpiła u 5 z 26 leczonych produktem REYATAZ z rytonawirem i 7 z 26 leczonych lopinawirem z rytonawirem.

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

W 100 izolatach od pacjentów uczestniczących w badaniu 009, 043 i 045 i uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, będących w trakcie leczenia, które zawierało albo atazanawir, atazanawir i rytonawir lub atazanawir i sakwinawir stwierdzono oporność na atazanawir. Z 60 izolatów od pacjentów leczonych albo atazanawirem albo atazanawirem i rytonawirem, 18 (30%) wykazywało fenotyp I50L wcześniej opisany u pacjentów nieleczonych.

Tabela 4. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio leczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 045, 48 tygodni)

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

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych w grupie z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

^b Dziesięciu pacjentów wykazywało wstępnie oporność fenotypową na atazanawir z rytonawirem (krotność zmian [FC]>5,2). FC wrażliwość oznaczano w kulturach komórkowych w stosunku do dzikiego szczepu referencyjnego, stosując PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Żadna z powstałych *de novo* substytucji (patrz Tabela 4.) nie jest swoista dla atazanawiru i może wynikać z ujawnienia się zarchiwizowanej oporności na atazanawir z rytonawirem u wcześniej leczonych pacjentów z Badania 045.

Oporność u pacjentów wcześniej otrzymujących leki przeciwretrowirusowe występuje głównie w wyniku kumulacji dużych i małych substytucji związanych z opornością i opisanych wcześniej jako uczestniczących w powstawaniu oporności na inhibitory proteaz.

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym produkt REYATAZ z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każdy w skojarzeniu z ustaloną dawką tenofowiru i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem skuteczność przeciwwirusowa była podobna (nie gorsza) niż w grupie lopinawiru z rytonawirem, gdy oceniano na podstawie odsetka pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ ml w 48. tygodniu (Tabela 5.).

Analiza danych podczas 96 tygodni leczenia wykazuje trwałość aktywności przeciwwirusowej (Tabela 5.).

Tabela 5.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 138^a

Tabela 3.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 15b				
Wskaźnik	REYATAZ/ rytonawir ^b (300 mg/100 mg raz na dobę) n=440		Lopinawir/rytonawir ^c (400 mg/100 mg dwa razy na dobę) n=443	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] ^d	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza <i>per protocol</i> ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopii/ml, % wartości początkowej^d				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopii/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4 <50 komórek/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³ w stosunku do wartości początkowej				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 to 214 komórek/mm³ (zakres: od 2 do 810 komórek/mm³), a średnia wartość początkowa HIV-1 RNA w osoczu to 4,94 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b REYATAZ/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c Lopinawir/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^e Analiza *per protocol*: Nie obejmuje pacjentów, którzy nie ukończyli badania i pacjentów leczonych z dużymi odstępstwami w stosunku do protokołu badania.

^f Liczba ocenianych pacjentów.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wielośrodkowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI porównującym produkt REYATAZ podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i REYATAZ podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków podawano w skojarzeniu z tenofowirem (patrz punkt 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe wynosił 138 tygodni dla leków z grupy PI, 281 tygodni dla NRTI i 85 tygodni dla NNRTI. Wyjściowo 34% pacjentów otrzymywało PI a 60% NNRTI. REYATAZ 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym REYATAZ i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

Głównym punktem końcowym była uśredniona pod względem czasu różnica w stosunku do wartości wyjściowej HIV RNA przez 48 tygodni (Tabela 6.).

Tabela 6.: Wyniki skuteczności w tygodniu 48.^a i tygodniu 96 (Badanie 045)

Wskaźnik	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^g % (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	ND	ND
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	ND	ND
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	ND	ND
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

^aŚrednia wyjściowa liczba komórek CD4 wynosiła 337 komórek/mm³ (zakres: 14 do 1 543 komórek/mm³) a średnie początkowe stężenie HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (zakres: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b ATV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c LPV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

^f Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie LPV/RTV i zakończyli leczenie przed tygodniem 96. zostali wyłączeni z analizy dla 96. tygodnia. Odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml wynosił 53% i 43% dla ATV/RTV oraz 54% i 46% dla LPV/RTV odpowiednio w 48. i 96 tygodniu leczenia.

^g Wybrane substytucje obejmowały jakąkolwiek wyjściową zmianę w pozycjach L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, i L90 (0-2, 3, 4 lub więcej).

ND = nie dotyczy.

Przez 48 tygodni leczenia średnie zmiany od wyjściowej wartości HIV RNA dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem były podobne (non-inferior). Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji” (uśredniona pod względem czasu różnica wynosiła 0,11 (97,5% przedział ufności -0,15; 0,36)]. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących wartości, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 55% (40%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości wyjściowych dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem, w oparciu o obserwowane przypadki spełniały kryteria „nie gorszej skuteczności”. Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji”. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących danych, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 84%(72%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 82%(72%). Należy zaznaczyć, że w okresie analizy prowadzonej w 96 tygodniu, w badaniu pozostawało 48% wszystkich pacjentów.

Wykazano, że skojarzenie REYATAZ i sakwinawir jest słabsze niż lopinawir i rytonawir.

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego PACTG 1020A u pacjentów od 3. miesiąca do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

Dane kliniczne uzyskane w tym badaniu są niewystarczające, aby zalecać stosowanie atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) u dzieci poniżej 6 lat.

W tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały produkt REYATAZ kapsułki z rytonawirem. U wcześniej nieleczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 344 komórki/mm³ (w zakresie od 2 do 800 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,67 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,70 do 5,00 log₁₀ kopii/ml). U wcześniej leczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 522 komórki/mm³ (w zakresie od 100 do 1157 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,09 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,28 do 5,00 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 7: Wyniki skuteczności (dzieci od 6 do 18 lat) w 48. tygodniu (Badanie PACTG 1020A)

Parametr	Wcześniej nieleczeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=16	Wcześniej leżeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=25
HIV RNA <50 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopii /ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^c % (odpowiadający na leczenie/oceniany^d)		
0-2	ND	27 (4/15)
3	ND	-
≥ 4	ND	0 (0/3)

^a Ocena Intent-to-treat, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^b Liczba ocenianych pacjentów.

^c główne mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI) L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; rzadsze mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI): L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

Dane uzyskane od dzieci są bardzo ograniczone. Dostępne dane sugerują, że u wcześniej leczonych dzieci, nawet z bardzo małą (<3) liczbą mutacji dotyczących inhibitorów proteazy, atazanawir w skojarzeniu z rytonawirem może być nieskuteczny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REYATAZ kapsułki, twarde we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwoimi grupami. Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy.

Wchłanianie: średnia geometryczną (CV%) C_{max} dla atazanawiru, występującego w około 2,5 godziny po podaniu, wynosiła 4466 (42%) ng/ml u pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=33, połączone badania), po wielokrotnym podaniu produktu REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem. Średnie geometryczne (CV%) dla C_{min} i AUC atazanawiru wynosiły odpowiednio 654 (76%) ng/ml i 44185 (51%) ng•h/ml.

Wpływ posiłku: jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z posiłkiem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Skojarzone, jednorazowe podanie produktu REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg z lekkim posiłkiem powoduje zwiększenie wartości AUC o 33% i zwiększenie wartości C_{max} i 24-godzinne stężenia atazanawiru o 40% w stosunku do podania na czczo. Równoczesne podanie z posiłkiem wysokotłuszczowym nie wpływa na wartość AUC atazanawiru w stosunku do podania na czczo, a wartość C_{max} była w 11% wartości po podaniu na czczo. 24-godzinne stężenie atazanawiru po podaniu posiłku wysokotłuszczowego było zwiększona o około 33% z powodu opóźnionego wchłaniania; mediana T_{max} zwiększyła się z 2,0 do 5,0 godzin. Podanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekkim posiłkiem lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów zmniejszało współczynnik zmienności AUC i C_{max} o około 25%, w porównaniu do podawania leku na czczo. Dla zwiększenia biodostępności i ograniczenia zmienności REYATAZ powinien być przyjmowany z posiłkiem.

Dystrybucja: atazanawir wiąże się w około 86% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń 100 do 10 000 ng/ml. Atazanawir w podobnym stopniu wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG) i albuminami (odpowiednio 89% i 86%, przy stężeniu 1 000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z podaniem wielokrotnym dawek atazanawiru stosowanego w dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez okres 12 tygodni, atazanawir był wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu.

Metabolizm: badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalone z żółcią w postaci wolnej lub metabolitów glukuronowych. Dodatkowym szlakiem metabolicznym o mniejszym znaczeniu jest N-dealkilacja i hydroliza. W osoczu można określić dwa metabolity atazanawiru o drugorzędnym znaczeniu. *In vitro* nie wykazano aktywności przeciwwirusowej dla żadnego z tych metabolitów.

Eliminacja: po pojedynczej dawce 400 mg atazanawiru znakowanego radioizotopem węgla ^{14}C , 79% i 13% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio z kału i moczu. Lek w niezmienionej postaci stanowi odpowiednio około 20% i 7% podanej dawki w kale i moczu. Po 2 tygodniach podawania dawki 800 mg raz na dobę, średnie wydalenie w moczu leku w niezmienionej postaci wynosiło 7%. U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV (n= 33, połączone badania) średni okres półtrwania w odstępie dawkowania dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosił 12 godzin, po podaniu dawki 300 mg na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę i lekkiego posiłku.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano produkt REYATAZ (bez rytonawiru) po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego) wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne były zmniejszone o 30 do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm takiego działania jest nieznan. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem nie był badany. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub

bez rytonawiru będą zwiększały się u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.4).

Płeć i wiek: badania farmakokinetyczne atazanawiru przeprowadzono u 59 zdrowych mężczyzn i kobiet (29 młodych osób, 30 osób w wieku podeszłym). Nie stwierdzono ważnych klinicznie różnic farmakokinetycznych ze względu na wiek lub płeć.

Rasa: populacyjne badania farmakokinetyczne próbek z badań klinicznych fazy II wykazały brak wpływu rasy na farmakokinetykę atazanawiru.

Ciąża:

Dane farmakokinetyczne zebrane u kobiet w ciąży zakażonych HIV, otrzymujących produkt REYATAZ w postaci kapsułek z rytonawirem zebrano w Tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki farmakokinetyczne podawanych po posiłku atazanawiru z rytonawirem u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

	atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg		
Parametr farmakokinetyczny	2. trymestr (n=9)	3. trymestr (n=20)	po porodzie ^a (n=36)
C_{max} ng/ml Średnia geometryczna (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Średnia geometryczna (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Średnia geometryczna (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Stwierdzono, że stężenia maksymalne i AUCs atazanawiru są około 26-40% większe w okresie poporodowym (4-12 tygodni) niż obserwowane wcześniej u niebędących w ciąży pacjentek zakażonych HIV. Minimalne stężenia atazanawiru były około 2-krotnie większe w okresie poporodowym, kiedy porównano je ze stężeniami obserwowanymi wcześniej u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży.

^b C_{min} to stężenie w 24 godziny po podaniu.

Dzieci i młodzież

W badaniach farmakokinetyki atazanawiru u dzieci wykazano zwiększone wchłanianie w porównaniu z dorosłymi. Po przeliczeniu na masę ciała stwierdzono nieznaczną tendencję do większego wydalania u młodszych dzieci. W rezultacie stwierdzono większy wskaźnik rozpiętości stężeń (ang. peak to trough). Oczekuje się, że średnia geometryczna wartości AUC u dzieci po podaniu dawek zalecanych jest podobna do obserwowanej u dorosłych, z większą wartością średniej geometrycznej C_{max} (13-17%) i mniejszą wartością średniej geometrycznej C_{min} (do 30%) niż te średnie u dorosłych. Zmienność parametrów farmakokinetycznych u młodszych dzieci jest większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazano, że zmiany związane z atazanawirem dotyczyły głównie wątroby i obejmowały zwykle minimalne do umiarkowanego zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności enzymów wątrobowych, wakuolizację w komórkach wątrobowych i ich hipertrofię, a jedynie u samic myszy martwicę pojedynczych komórek. Ogólna ekspozycja na atazanawir u myszy (samce), szczurów i psów z zastosowaniem dawek związanych ze zmianami dotyczącymi wątroby była co najmniej równa tej stwierdzanej u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę. U samic myszy ekspozycja na atazanawir w dawkach, które powodowały martwicę pojedynczych komórek była 12 razy większa niż ekspozycja u ludzi, którzy przyjmują 400 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzano nieznaczące do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy, natomiast nie występowało ono u myszy i psów.

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniach włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nie pochodzących z badań klinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w przypadkach przedawkowania (patrz punkt 4.9).

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, atazanawir zmieniał cyklę płodności przy braku wpływu na kojarzenie i płodność szczurów. Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U martwych i umierających ciężarnych królików obserwowano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit po dawkach u ciężarnych samic, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego. W ocenie pre- i postnatalnego rozwoju u szczurów atazanawir powodował przejściowe zmniejszenie masy ciała u potomstwa po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. Ogólna ekspozycja na atazanawir po dawkach, które wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic była co najmniej taka, lub nieco większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę.

Atazanawir nie wykazywał działania genotoksycznego w teście odwrotnych mutacji Ames'a, ale indukował aberracje chromosomalne *in vitro* zarówno przy braku aktywacji jak i podczas aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojąder w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

W długotrwałych badaniach karcynogenności atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano częstsze występowanie łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy wydawała się wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie przejawiających się martwicą pojedynczych komórek i jest oceniana jako bez znaczenia u ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

Atazanawir nasilał zmetnienie bydlęcej rogówki w badaniu *in vitro* podrażnienia gałki ocznej, co wskazuje, że lek może mieć działanie drażniące w razie bezpośredniego kontaktu z okiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsulek:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Niebieski tusz zawierający:

Biały tusz zawierający:
Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonowy wodorotlenek
Glikol propylenowy
Simetikon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HPDE) z nakrętką z polipropylenu mającą zabezpieczenie przed dziećmi. W każdej butelce znajduje się 60 kapsułek twardych.

Każde tekturowe pudełko zawiera 60 x 1 kapsułek; 10 blistrów po 6 x 1 - blistrów Al/Al podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 02 marca 2004
Data przedłużenia pozwolenia: 02 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 150 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 82,18 mg laktozy w kapsułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste, niebiesko-jasnoniebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym i niebieskim tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 150 mg”, na drugiej połowie nadruk „3624”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ kapsułki, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 6 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)). Dane uzyskane od dzieci w wieku od 6 do 18 lat są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wybór produktu REYATAZ do leczenia dorosłych pacjentów i dzieci, u których stosowano już wcześniej leki przeciwretrowirusowe, powinien być oparty na ocenie indywidualnej oporności wirusowej i historii leczenia danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dorośli: zalecana dawka produktu REYATAZ kapsułki wynosi 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i z posiłkiem. Rytonawir jest stosowany jako środek przyspieszający farmakokinetkę atazanawiru (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 6 do 18 lat): U dzieci dawkę produktu REYATAZ kapsułki ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu REYATAZ muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

Tabela 1.: Dawka produktu REYATAZ kapsułki z rytonawirem u dzieci (od 6 do 18 lat)

Masa ciała (kg)	Jednorazowa dawka dobową produktu REYATAZ	Jednorazowa dawka dobową rytonawiru^a
------------------------	--	--

od 15 do 20	150 mg	100 mg ^b
od 20 do 40	200 mg	100 mg
co najmniej 40	300 mg	100 mg

^a Rytonawir w postaci kapsułek, tabletek lub roztworu do picia.

^b U dzieci o masie ciała od 15 do 20 kg, które nie mogą połknąć kapsułek lub tabletek rytonawiru, można stosować rytonawir roztwór do picia w dawce nie mniejszej niż 80 mg i nie większej niż 100 mg.

Dostępne dane nie uzasadniają stosowania produktu REYATAZ w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru u dzieci ważących mniej niż 15 kg.

Dzieci (poniżej 6 lat): Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REYATAZ u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Produktu leczniczego REYATAZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, ze względów bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: REYATAZ z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. REYATAZ z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o łagodnym stopniu nasilenia. Produktu REYATAZ nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg może nie zapewnić wystarczającej ekspozycji na atazanawir, zwłaszcza gdy działanie atazanawiru lub całego schematu może być upośledzone z powodu oporności na leki. Ponieważ dostępne dane są ograniczone oraz ze względu na zmienność osobniczą u pacjentek podczas ciąży, można rozważyć monitorowanie stężenia leku (TDM, ang. Therapeutic Drug Monitoring) w celu zapewnienia odpowiedniej ekspozycji.

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir lub antagoniści receptora H₂).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru lub antagonisty receptora H₂, można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir, jak i antagonistę receptora H₂.

W okresie poporodowym:

Po możliwym zmniejszeniu ekspozycji na atazanawir w drugim i trzecim trymestrze, ekspozycja na atazanawir może wzrosnąć w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po porodzie (patrz punkt 5.2).

Dlatego pacjentki po porodzie należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

- W tym okresie zalecenia dawkowania dla pacjentek po porodzie są takie same, jak dla pacjentek nie będących w ciąży, także zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wpływają na ekspozycję na atazanawir (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania: stosować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z symwastatyną lub lowastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z produktem REYATAZ, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie inhibitora PDE5, syldenafile, w leczeniu tylko płucnego nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Skojarzone stosowanie syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Produktu REYATAZ z rytonawirem nie wolno stosować z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.5).

Produktu REYATAZ nie wolno stosować z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta, że nie wykazano, aby obecnie dostępne leczenie przeciwwirusowe zapobiegało ryzyku zakażenia HIV innych osób poprzez krew lub kontakty seksualne. Należy nadal stosować właściwe środki zabezpieczające.

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę nie było oceniane klinicznie. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa atazanawiru (wpływ na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie są one zalecane. Tylko w przypadku skojarzonego podawania atazanawiru z rytonawirem i efawirenzu można rozważyć zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę. W takim przypadku uzasadnione jest ściśle monitorowanie kliniczne (patrz poniżej „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenie czynności wątroby: Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność produktu REYATAZ nie zostało ustalone u pacjentów z poważnymi schorzeniami wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby

w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni być oni poddani obserwacji klinicznej zgodnie ze standardami postępowania. W przypadku nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Jednak u pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z produktem REYATAZ zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) REYATAZ powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy REYATAZ jest zalecany wraz z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT i (lub) pacjentom, u których występują czynniki ryzyka (bradykardia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (patrz punkt 4.8 i 5.3)).

Pacjenci z hemofilią: Opisywano nasilenie krwawień, w tym samoistne krwiaki w skórze i krwawienia dostawowe, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisanych przypadków leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

Podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego pacjentów zakażonych wirusem HIV występuje redystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Długotrwałe efekty tego zjawiska nie są obecnie znane. Wiedza o mechanizmie nie jest pełna. Postawiono hipotezę o związku pomiędzy trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Większe ryzyko wystąpienia lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak długość trwania leczenia przeciwretrowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne. Ocena kliniczna powinna obejmować badanie przedmiotowe redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. Combination antiretroviral therapy - CART), w tym CART z użyciem produktu REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru), jest związane z dyslipidemią. Należy wziąć pod uwagę oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe powinny być leczone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje powstanie zaburzeń lipidowych (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki. Znaczenie kliniczne takich zmian nie zostało wykazane, przy braku badań oceniających specyficznie czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Podczas wyboru leczenia przeciwretrowirusowego musi być przede wszystkim brana pod uwagę skuteczność przeciwwirusowa. Zaleca się zapoznanie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania dyslipidemii.

Hiperglikemia

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisano wystąpienie cukrzycy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, nasilenie cukrzycy. U części z nich hiperglikemia była ciężka i w niektórych przypadkach współwystępowała z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów współistniały inne choroby wymagające stosowania terapii i leków, które łączy się z rozwojem cukrzycy i hiperglikemii.

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących REYATAZ występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących REYATAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu REYATAZ schematy leczenia przeciwretrowirusowego. Nie zaleca się zmniejszenia dawki atazanawiru, ponieważ może to spowodować utratę skuteczności klinicznej i powstanie oporności.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ występuje kamica nerkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki należy przerwać leczenie produktem REYATAZ.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub DRESS związanych ze stosowaniem produktu REYATAZ, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia produktem REYATAZ.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z atorwastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z newirapią lub efawirenzem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ i rytonawiru, odpowiednio do 400 mg i 200 mg, podając jednocześnie efawirenz i zachowując ścisłą kontrolę kliniczną.

Atazanawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Inhibitory PDE5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji: należy zachować szczególną ostrożność przepisując inhibitory PDE5 (syldenafil, tadalafil lub wardenafil) do leczenia zaburzeń erekcji pacjentom otrzymującym produkt REYATAZ z małą dawką rytonawiru. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z tymi produktami leczniczymi może znacząco zwiększać ich stężenia oraz powodować działania niepożądane wynikające ze stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, takie jak niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia oraz priapizm (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane, chyba że ocena korzyść/ryzyko uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania REYATAZ/rytonawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie salmeterolu oraz produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Wchłanianie atazanawiru może ulec zmniejszeniu w przypadkach, w których, niezależnie od przyczyny, zwiększyło się pH soku żołądkowego.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Dzieci

Bezpieczeństwo

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego i drugiego (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować wydłużenie odstępu PR. U dzieci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia (blokiem przedsionkowo-komorowym w stopniu drugim lub wyższym, lub złożonym blokiem pęczka Hisa), produkt REYATAZ należy stosować ostrożnie i tylko wówczas gdy korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności serca, biorąc pod uwagę stan kliniczny (np. występowanie bradykardii).

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność. O ile u dorosłych pacjentów można oczekiwać braku korzyści w przypadku ≥ 4 mutacji dotyczących inhibitorów proteaz (PI), to u dzieci nawet mniejsza ich liczba może prognozować brak korzyści (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru profil interakcji metabolicznych z innymi lekami dla rytonawiru może być dominujący, ponieważ rytonawir jest silniejszym inhibitorem CYP3A4 niż atazanawir. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia produktem REYATAZ i rytonawirem.

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu REYATAZ z rytonawirem ze środkami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski zakres terapeutyczny, takimi jak: astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, podawany doustnie midazolam i alkaloidy z grupy ergotaminy, zwłaszcza ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem i rytonawirem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz produktami leczniczymi innymi niż leki przeciwretrowirusowe (zwiększenia zaznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewspomagany atazanawir, co nie jest zgodne z zarejestrowanym sposobem stosowania tego produktu.

Tabela 2: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z tymi produktami leczniczymi nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te leki.
Abakawir	Skojarzone podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z abakawirem nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizmem interakcji jest zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po produkcie REYATAZ i rytonawirze przyjętych z posiłkiem. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru ze stawudyną nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	

Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumanem dyzoproksylu tenofowiru (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z tenofowirem wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i tenofowirem jest nieznany.	
Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Fumaran dyzoproksylu tenofowiru AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tenofowirem, w tym zaburzeniami nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenz i produktu REYATAZ/rytonawir nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i produktu REYATAZ i rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC↑ 41% Raltegrawir C_{max}↑ 24% Raltegrawir C_{12hr}↑ 77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Isentress
<i>Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C</i>		
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę)	boceprewir AUC ↔5% boceprewir C_{max} ↔7% boceprewir C_{min} ↔18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C_{max} ↓ 25% atazanawir C_{min} ↓ 49% rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C_{max} ↓ 27% rytonawir C_{min} ↓ 45%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir, co może być związane ze zmniejszoną skutecznością produktu i utratą kontroli nad wirusem HIV. W przypadku uznania tego za konieczne, w indywidualnych przypadkach można rozpatrywać jednoczesne stosowanie tych leków u pacjentów ze zmniejszoną liczbą wirusów oraz zakażonych szczepem wirusa HIV, który nie wydaje się oporny na schemat leczenia HIV. Uzasadnione jest zwiększenie kontroli klinicznej i laboratoryjnej hamowania wirusa HIV.

ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itrakonazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. Nie zaleca się stosowania dużych dawek itrakonazolu (>200 mg/dobę).
Itrakonazol	Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	
	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomaganych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że produkt REYATAZ i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itrakonazolu.	

Worykonazol	Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem. Działanie skojarzonego doustnego podania worykonazolu i małych dawek (100 mg) rytonawiru badano u zdrowych ochotników. Małe dawki rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) zmniejszały wartość C_{max} i AUC worykonazolu (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓9% do ↓36%) i 39% (od ↓22% do ↓52%). Podanie worykonazolu powodowało niewielkie zmniejszenie wartości C_{max} i AUC rytonawiru w stanie stacjonarnym (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓6% do ↓39%) i 14% (od ↓26% do ↑1%).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy starannie monitorować w kierunku działań niepożądanych i (lub) utraty skuteczności w czasie skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu REYATAZ i rytonawiru oraz flukonazolu.
LEKI PRZECIWPŁTKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ i rytonawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na pochodne z grupy ryfamycyny i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ/rytonawir.

Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Bez Tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z Tenofowirem 300 mg raz na dobę		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów przyjmujących tenofowir Jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z tenofowirem oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	

Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem dyzoprosylu tenofowiru w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie produktu REYATAZ i

Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Chociaż tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednocześnie zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	REYATAZ i rytonawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące..
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Może zwiększać stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru może potencjalnie zmniejszyć lub rzadziej zwiększyć INR.	Zaleca się uważne monitorowanie INR podczas stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru, szczególnie w czasie rozpoczynania leczenia.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		

Irynotekan	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z irynotekaniem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekaniem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Jednoczesne podawanie wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia tych leków w wyniku hamowania CYP3A4.	Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia tych leków w surowicy, aż do ustabilizowania wartości.
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY		
<i>Leki przeciwaritmiczne</i>		
Amiodaron, Podawana ogólnie lidokaina, Chinidyna	Jednoczesne podawanie tych leków z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu. Interakcja pomiędzy amiodaronem lub podawaną ogólnie lidokainą a atazanawirem zachodzi na drodze hamowania CYP3A. Chinidyna charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, jej stosowanie jest przeciwwskazane z uwagi na potencjalne hamowanie CYP3A przez REYATAZ i rytonawir.	Zaleca się ostrożność i monitorowanie stężeń leków, jeśli to możliwe. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie chinidyny (patrz punkt 4.3).
<i>Blokery kanału wapniowego</i>		
Beprydyl	Produktu REYATAZ i rytonawiru nie należy stosować z lekami, które są substratami dla CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Diltiazem 180 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylo-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Deacetylo-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru. Obserwowano wydłużenie maksymalnego odstępu PR w porównaniu do samego atazanawiru. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem diltiazemu i produktu REYATAZ z rytonawirem. Interakcja pomiędzy diltiazemem a atazanawirem zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki diltiazemu o 50%, a następnie jej dostosowanie do potrzeb i obserwację zapisu EKG.

Werapamil	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez REYATAZ i rytonawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z syldenafilem.
PRODUKTY ZIOŁOWE		

Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z zieleń dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z produktami zawierającymi zieleń dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ/ rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest także metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem REYATAZ i rytonawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Interakcja polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego działania na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
PIŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego z produktem REYATAZ i rytonawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie sildenafilu, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie produktem REYATAZ i rytonawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane uzyskane w czasie stosowania innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy stosować produktu REYATAZ i rytonawiru jednocześnie z triazolamem ani doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt REYATAZ i rytonawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli produkt REYATAZ podaje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ściśle monitorowanie pacjenta i odpowiednie postępowanie w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zastosowanie produktu REYATAZ w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

W badaniu klinicznym A1424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu A1424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwwretrowirusowe (w skład którego nie wchodził produkt REYATAZ) i miało ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu otrzymało fototerapię przez maksymalnie 4 dni. Nie stwierdzono przypadku żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodków.

Zalecania dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2 oraz dane farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2.

Nie wiadomo czy REYATAZ podawany matce w okresie ciąży może nasilać fizjologiczną hiperbilirubinemię i prowadzić do żółtaczki jąder podstawy mózgu (*kernicterus*) u noworodków i niemowląt. W okresie przed porodem należy rozważyć dodatkową obserwację.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atazanawir lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Badania na szczurach wykazały, że atazanawir jest wydzielany z mlekiem. Ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia wirusem z mlekiem matki, jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

W nieklinicznych badaniach na szczurach dotyczących płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl płodności bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być poinformowani, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających REYATAZ opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pod względem bezpieczeństwa stosowania leczenia, REYATAZ był oceniany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi w kontrolowanych badaniach klinicznych u 1806 dorosłych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę (1151 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 52 tygodnie i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 152 tygodnie) lub produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę (655 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 96 tygodni i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 108 tygodni).

Z wyjątkiem żółtaczki i zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy, które częściej opisywano dla skojarzenia produktu REYATAZ i rytonawiru, działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę były podobne do tych u pacjentów otrzymujących REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę lub REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, jedynymi działaniami niepożądanymi opisywanymi bardzo często, z co najmniej możliwym związkiem przyczynowym ze schematami leczenia zawierającymi REYATAZ i jeden lub więcej leków z grupy NRTIs były: nudności (20%), biegunka (10%) i żółtaczka (13%). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, częstość występowania żółtaczki wynosiła 19%. W większości przypadków żółtaczkę obserwowano w okresie od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Oceny działań niepożądanych dla produktu REYATAZ dokonano w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określona jest według następujących ustaleń: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	niezbyt często: nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	niezbyt często: cukrzyca ^a , hiperglikemia ^{a,b} , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, splątanie, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, amnezja, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: <i>torsades de pointes</i> ^a rzadko: wydłużenie odstępu QTc ^a , obrzęki, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	niezbyt często: duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, bóle brzucha, nudności, dyspepsja; niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie w obrębie jamy brzusznej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczką; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa ^a , zastój żółci ^a , rzadko: powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia), zapalenie woreczka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^{a,b} , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona ^{a,b} , wysypka pęcherzykowo-grudkowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	niezbyt często: zanik mięśni, bóle stawów, bóle mięśni; rzadko: miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz;

rzadko: ból nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

często: zespół lipodystrofii^b, zmęczenie;
niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia;
rzadko: zaburzenia chodu

^a Te działania niepożądane zostały stwierdzone w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie obserwowano ich w trakcie badań klinicznych z produktem REYATAZ. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na REYATAZ w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2321).

^b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz punkt c. Opis wybranych działań niepożądanych.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe było związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów zakażonych wirusem HIV (lipodystrofia), włączając utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i w obrębie twarzy, zwiększenie ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerost piersi i odkładanie się tłuszczu na powierzchni grzbietowo- szyjnej (kark bawoli).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego łączy się z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania produktu REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W grupie pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTIs najczęściej opisywaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, zgłaszanej głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (87%, stopień nasilenia 1, 2, 3 lub 4). Stopień 3 lub 4 zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej zanotowano u 37% (6% stopień 4). Wśród pacjentów leczonych produktem REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, 53% z nich miało zwiększenie stężenia w surowicy bilirubiny całkowitej o stopniu nasilenia 3 i 4. Wśród wcześniej nie leczonych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w stopniu 3-4 wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych o znaczeniu klinicznym (stopień nasilenia 3 i 4) opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

U 2% pacjentów leczonych produktem REYATAZ występowało równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT) o nasileniu stopnia 3 do 4 i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy o nasileniu stopnia 3 do 4.

d. *Dzieci i młodzież*

W badaniach klinicznych u dzieci od 3. miesiąca do 18 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

e. *Inne szczególne populacje*

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów ze współwystępującymi zakażeniami częściej występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości zwiększania stężenia bilirubiny w surowicy u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość pojawiającego się w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla produktu REYATAZ i porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem produktu REYATAZ u ludzi jest ograniczone. Zdrowi ochotnicy przyjmowali jednorazowo doustnie dawki do 1200 mg bez objawów sugerujących działania toksyczne. Po dużych dawkach, które prowadzą do dużej ekspozycji na lek, można zaobserwować żółtaczkę spowodowaną zwiększeniem w surowicy stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (bez towarzyszących zmian w badaniach czynności wątroby) lub wydłużenie odstępu PR (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu produktu REYATAZ powinno polegać na postępowaniu objawowym oraz kontroli podstawowych czynności życiowych, elektrokardiogramu (EKG) i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, to aby usunąć niewchłonięty atazanawir należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Można podać aktywowany węgiel, aby wspomóc usuwanie niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu REYATAZ. Ponieważ atazanawir jest metabolizowany w wątrobie i silnie wiąże się z białkami, to jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tej substancji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania: atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. Protease inhibitor – PI). Ta substancja wybiórczo hamuje specyficzne dla wirusa przetwarzanie białek Gag-Pol wirusa w komórkach zakażonych wirusem HIV-1, zapobiegając tym samym tworzeniu dojrzałych wirionów i zakażeniu innych komórek.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: atazanawir wykazuje działanie przeciw HIV-1 (wobec wszystkich badanych szczepów) i przeciw HIV-2 w hodowlach komórkowych.

Oporność

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L, czasami w skojarzeniu z zamianą w pozycji A71V, jest podstawową substytucją wskazującą na oporność na atazanawir. Poziomy oporności na atazanawir obejmowały zakres 3,5-29 razy bez oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy. W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi, leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L nie wystąpiła u żadnego pacjenta, u którego wyjściowo nie stwierdzono substytucji typowych dla inhibitorów proteazy. U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w czasie leczenia atazanawirem (z rytonawirem lub bez rytonawiru) rzadko stwierdzano substytucję w pozycji N88S. Substytucja ta może powodować zmniejszenie wrażliwości na atazanawir, kiedy występuje wraz z innymi substytucjami, jednak w badaniach klinicznych substytucja N88S jako taka nie zawsze prowadziła do genotypowej oporności na atazanawir ani nie miała stałego wpływu na skuteczność kliniczną.

Tabela 3. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 138, 96 tygodni)

Częstość	substytucje <i>de novo</i> dla PI (n=26) ^a
>20%	żadna
10-20%	żadna

^a Liczba pacjentów z dwoma oznaczeniami genotypowania klasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym substytucja M184I/V wystąpiła u 5 z 26 leczonych produktem REYATAZ z rytonawirem i 7 z 26 leczonych lopinawirem z rytonawirem.

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

W 100 izolatach od pacjentów uczestniczących w badaniu 009, 043 i 045 i uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, będących w trakcie leczenia, które zawierało albo atazanawir, atazanawir i rytonawir lub atazanawir i sakwinawir stwierdzono oporność na atazanawir. Z 60 izolatów od pacjentów leczonych albo atazanawirem albo atazanawirem i rytonawirem, 18 (30%) wykazywało fenotyp I50L wcześniej opisany u pacjentów nieleczonych.

Tabela 4. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio leczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 045, 48 tygodni)

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

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych w grupie z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

^b Dziesięciu pacjentów wykazywało wstępnie oporność fenotypową na atazanawir z rytonawirem (krotność zmian [FC]>5,2). FC wrażliwość oznaczano w kulturach komórkowych w stosunku do dzikiego szczepu referencyjnego, stosując PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Żadna z powstałych *de novo* substytucji (patrz Tabela 4.) nie jest swoista dla atazanawiru i może wynikać z ujawnienia się zarchiwizowanej oporności na atazanawir z rytonawirem u wcześniej leczonych pacjentów z Badania 045.

Oporność u pacjentów wcześniej otrzymujących leki przeciwretrowirusowe występuje głównie w wyniku kumulacji dużych i małych substytucji związanych z opornością i opisanych wcześniej jako uczestniczących w powstawaniu oporności na inhibitory proteaz.

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym produkt REYATAZ z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każdy w skojarzeniu z ustaloną dawką tenofowiru i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem skuteczność przeciwwirusowa była podobna (nie gorsza) niż w grupie lopinawiru z rytonawirem, gdy oceniano na podstawie odsetka pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ ml w 48. tygodniu (Tabela 5.).

Analiza danych podczas 96 tygodni leczenia wykazuje trwałość aktywności przeciwwirusowej (Tabela 5.).

Tabela 5.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 138^a

Tabela 3.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 15b				
Wskaźnik	REYATAZ/ rytonawir ^b (300 mg/100 mg raz na dobę) n=440		Lopinawir/rytonawir ^c (400 mg/100 mg dwa razy na dobę) n=443	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] ^d	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza <i>per protocol</i> ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopii/ml, % wartości początkowej^d				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopii/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4 <50 komórek/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³ w stosunku do wartości początkowej				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 to 214 komórek/mm³ (zakres: od 2 do 810 komórek/mm³), a średnia wartość początkowa HIV-1 RNA w osoczu to 4,94 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b REYATAZ/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c Lopinawir/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^e Analiza *per protocol*: Nie obejmuje pacjentów, którzy nie ukończyli badania i pacjentów leczonych z dużymi odstępstwami w stosunku do protokołu badania.

^f Liczba ocenianych pacjentów.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wielośrodkowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI porównującym produkt REYATAZ podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i REYATAZ podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków podawano w skojarzeniu z tenofowirem (patrz punkt 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe wynosił 138 tygodni dla leków z grupy PI, 281 tygodni dla NRTI i 85 tygodni dla NNRTI. Wyjściowo 34% pacjentów otrzymywało PI a 60% NNRTI. REYATAZ 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym REYATAZ i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

Głównym punktem końcowym była uśredniona pod względem czasu różnica w stosunku do wartości wyjściowej HIV RNA przez 48 tygodni (Tabela 6.).

Tabela 6.: Wyniki skuteczności w tygodniu 48.^a i tygodniu 96 (Badanie 045)

Wskaźnik	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^g % (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	ND	ND
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	ND	ND
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	ND	ND
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

^aŚrednia wyjściowa liczba komórek CD4 wynosiła 337 komórek/mm³ (zakres: 14 do 1 543 komórek/mm³) a średnie początkowe stężenie HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (zakres: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b ATV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c LPV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

^f Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie LPV/RTV i zakończyli leczenie przed tygodniem 96. zostali wyłączeni z analizy dla 96. tygodnia. Odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml wynosił 53% i 43% dla ATV/RTV oraz 54% i 46% dla LPV/RTV odpowiednio w 48. i 96 tygodniu leczenia.

^g Wybrane substytucje obejmowały jakąkolwiek wyjściową zmianę w pozycjach L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, i L90 (0-2, 3, 4 lub więcej).

ND = nie dotyczy.

Przez 48 tygodni leczenia średnie zmiany od wyjściowej wartości HIV RNA dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem były podobne (non-inferior). Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji” (uśredniona pod względem czasu różnica wynosiła 0,11 (97,5% przedział ufności -0,15; 0,36)]. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących wartości, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 55% (40%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości wyjściowych dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem, w oparciu o obserwowane przypadki spełniały kryteria „nie gorszej skuteczności”. Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji”. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących danych, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 84%(72%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 82%(72%). Należy zaznaczyć, że w okresie analizy prowadzonej w 96 tygodniu, w badaniu pozostawało 48% wszystkich pacjentów.

Wykazano, że skojarzenie REYATAZ i sakwinawir jest słabsze niż lopinawir i rytonawir.

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego PACTG 1020A u pacjentów od 3. miesiąca do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

Dane kliniczne uzyskane w tym badaniu są niewystarczające, aby zalecać stosowanie atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) u dzieci poniżej 6 lat.

W tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały produkt REYATAZ kapsułki z rytonawirem. U wcześniej nieleczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 344 komórki/mm³ (w zakresie od 2 do 800 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,67 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,70 do 5,00 log₁₀ kopii/ml). U wcześniej leczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 522 komórki/mm³ (w zakresie od 100 do 1157 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,09 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,28 do 5,00 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 7: Wyniki skuteczności (dzieci od 6 do 18 lat) w 48. tygodniu (Badanie PACTG 1020A)

Parametr	Wcześniej nieleczeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=16	Wcześniej leżeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=25
HIV RNA <50 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopii /ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^c % (odpowiadający na leczenie/oceniany^d)		
0-2	ND	27 (4/15)
3	ND	-
≥ 4	ND	0 (0/3)

^a Ocena Intent-to-treat, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^b Liczba ocenianych pacjentów.

^c główne mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI) L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; rzadsze mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI): L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

Dane uzyskane od dzieci są bardzo ograniczone. Dostępne dane sugerują, że u wcześniej leczonych dzieci, nawet z bardzo małą (<3) liczbą mutacji dotyczących inhibitorów proteazy, atazanawir w skojarzeniu z rytonawirem może być nieskuteczny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REYATAZ kapsułki, twarde we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwoimi grupami. Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy.

Wchłanianie: średnia geometryczną (CV%) C_{max} dla atazanawiru, występującego w około 2,5 godziny po podaniu, wynosiła 4466 (42%) ng/ml u pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=33, połączone badania), po wielokrotnym podaniu produktu REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem. Średnie geometryczne (CV%) dla C_{min} i AUC atazanawiru wynosiły odpowiednio 654 (76%) ng/ml i 44185 (51%) ng•h/ml.

Wpływ posiłku: jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z posiłkiem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Skojarzone, jednorazowe podanie produktu REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg z lekkim posiłkiem powoduje zwiększenie wartości AUC o 33% i zwiększenie wartości C_{max} i 24-godzinne stężenia atazanawiru o 40% w stosunku do podania na czczo. Równoczesne podanie z posiłkiem wysokotłuszczowym nie wpływa na wartość AUC atazanawiru w stosunku do podania na czczo, a wartość C_{max} była w 11% wartości po podaniu na czczo. 24-godzinne stężenie atazanawiru po podaniu posiłku wysokotłuszczowego było zwiększona o około 33% z powodu opóźnionego wchłaniania; mediana T_{max} zwiększyła się z 2,0 do 5,0 godzin. Podanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekkim posiłkiem lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów zmniejszało współczynnik zmienności AUC i C_{max} o około 25%, w porównaniu do podawania leku na czczo. Dla zwiększenia biodostępności i ograniczenia zmienności REYATAZ powinien być przyjmowany z posiłkiem.

Dystrybucja: atazanawir wiąże się w około 86% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń 100 do 10 000 ng/ml. Atazanawir w podobnym stopniu wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG) i albuminami (odpowiednio 89% i 86%, przy stężeniu 1 000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z podaniem wielokrotnym dawek atazanawiru stosowanego w dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez okres 12 tygodni, atazanawir był wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu.

Metabolizm: badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalone z żółcią w postaci wolnej lub metabolitów glukuronowych. Dodatkowym szlakiem metabolicznym o mniejszym znaczeniu jest N-dealkilacja i hydroliza. W osoczu można określić dwa metabolity atazanawiru o drugorzędnym znaczeniu. *In vitro* nie wykazano aktywności przeciwwirusowej dla żadnego z tych metabolitów.

Eliminacja: po pojedynczej dawce 400 mg atazanawiru znakowanego radioizotopem węgla ^{14}C , 79% i 13% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio z kału i moczu. Lek w niezmienionej postaci stanowi odpowiednio około 20% i 7% podanej dawki w kale i moczu. Po 2 tygodniach podawania dawki 800 mg raz na dobę, średnie wydalenie w moczu leku w niezmienionej postaci wynosiło 7%. U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV (n= 33, połączone badania) średni okres półtrwania w odstępie dawkowania dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosił 12 godzin, po podaniu dawki 300 mg na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę i lekkiego posiłku.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano produkt REYATAZ (bez rytonawiru) po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego) wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne były zmniejszone o 30 do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm takiego działania jest nieznan. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem nie był badany. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub

bez rytonawiru będą zwiększały się u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.4).

Płeć i wiek: badania farmakokinetyczne atazanawiru przeprowadzono u 59 zdrowych mężczyzn i kobiet (29 młodych osób, 30 osób w wieku podeszłym). Nie stwierdzono ważnych klinicznie różnic farmakokinetycznych ze względu na wiek lub płeć.

Rasa: populacyjne badania farmakokinetyczne próbek z badań klinicznych fazy II wykazały brak wpływu rasy na farmakokinetykę atazanawiru.

Ciąża:

Dane farmakokinetyczne zebrane u kobiet w ciąży zakażonych HIV, otrzymujących produkt REYATAZ w postaci kapsułek z rytonawirem zebrano w Tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki farmakokinetyczne podawanych po posiłku atazanawiru z rytonawirem u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

	atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg		
Parametr farmakokinetyczny	2. trymestr (n=9)	3. trymestr (n=20)	po porodzie ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Średnia geometryczna (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Średnia geometryczna (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Średnia geometryczna (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Stwierdzono, że stężenia maksymalne i AUCs atazanawiru są około 26-40% większe w okresie poporodowym (4-12 tygodni) niż obserwowane wcześniej u niebędących w ciąży pacjentek zakażonych HIV. Minimalne stężenia atazanawiru były około 2-krotnie większe w okresie poporodowym, kiedy porównano je ze stężeniami obserwowanymi wcześniej u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży.

^b C_{min} to stężenie w 24 godziny po podaniu.

Dzieci i młodzież

W badaniach farmakokinetyki atazanawiru u dzieci wykazano zwiększone wchłanianie w porównaniu z dorosłymi. Po przeliczeniu na masę ciała stwierdzono nieznaczną tendencję do większego wydalania u młodszych dzieci. W rezultacie stwierdzono większy wskaźnik rozpiętości stężeń (ang. peak to trough). Oczekuje się, że średnia geometryczna wartości AUC u dzieci po podaniu dawek zalecanych jest podobna do obserwowanej u dorosłych, z większą wartością średniej geometrycznej C_{max} (13-17%) i mniejszą wartością średniej geometrycznej C_{min} (do 30%) niż te średnie u dorosłych. Zmienność parametrów farmakokinetycznych u młodszych dzieci jest większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazano, że zmiany związane z atazanawirem dotyczyły głównie wątroby i obejmowały zwykle minimalne do umiarkowanego zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności enzymów wątrobowych, wakuolizację w komórkach wątrobowych i ich hipertrofię, a jedynie u samic myszy martwicę pojedynczych komórek. Ogólna ekspozycja na atazanawir u myszy (samce), szczurów i psów z zastosowaniem dawek związanych ze zmianami dotyczącymi wątroby była co najmniej równa tej stwierdzanej u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę. U samic myszy ekspozycja na atazanawir w dawkach, które powodowały martwicę pojedynczych komórek była 12 razy większa niż ekspozycja u ludzi, którzy przyjmują 400 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzano nieznaczące do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy, natomiast nie występowało ono u myszy i psów.

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniach włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nie pochodzących z badań klinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w przypadkach przedawkowania (patrz punkt 4.9).

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, atazanawir zmieniał cyklę płodności przy braku wpływu na kojarzenie i płodność szczurów. Nie stwierdzono działania teratogenne u szczurów lub królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U martwych i umierających ciężarnych królików obserwowano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit po dawkach u ciężarnych samic, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego. W ocenie pre- i postnatalnego rozwoju u szczurów atazanawir powodował przejściowe zmniejszenie masy ciała u potomstwa po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. Ogólna ekspozycja na atazanawir po dawkach, które wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic była co najmniej taka, lub nieco większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę.

Atazanawir nie wykazywał działania genotoksycznego w teście odwrotnych mutacji Ames'a, ale indukował aberracje chromosomalne *in vitro* zarówno przy braku aktywacji jak i podczas aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojąder w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

W długotrwałych badaniach karcynogenności atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano częstsze występowanie łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy wydawała się wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie przejawiających się martwicą pojedynczych komórek i jest oceniana jako bez znaczenia u ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

Atazanawir nasilał zmetnienie bydlęcej rogówki w badaniu *in vitro* podrażnienia gałki ocznej, co wskazuje, że lek może mieć działanie drażniące w razie bezpośredniego kontaktu z okiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsulek:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Niebieski tusz zawierający:

Biały tusz zawierający:
Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonowy wodorotlenek
Glikol propylenowy
Simetikon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HPDE) z nakrętką z polipropylenu mającą zabezpieczenie przed dziećmi. W każdej butelce znajduje się 60 kapsułek twardych.

Każde tekturowe pudełko zawiera 60 x 1 kapsułek; 10 blistrów po 6 x 1 - blistrów Al/Al podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/003-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 02 marca 2004
Data przedłużenia pozwolenia: 02 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 109,57 mg laktozy w kapsułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste, niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 200 mg”, na drugiej połowie nadruk „3631”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ kapsułki, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 6 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)). Dane uzyskane od dzieci w wieku od 6 do 18 lat są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wybór produktu REYATAZ do leczenia dorosłych pacjentów i dzieci, u których stosowano już wcześniej leki przeciwretrowirusowe, powinien być oparty na ocenie indywidualnej oporności wirusowej i historii leczenia danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dorośli: zalecana dawka produktu REYATAZ kapsułki wynosi 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i z posiłkiem. Rytonawir jest stosowany jako środek przyspieszający farmakokinetkę atazanawiru (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 6 do 18 lat): U dzieci dawkę produktu REYATAZ kapsułki ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu REYATAZ muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

Tabela 1.: Dawka produktu REYATAZ kapsułki z rytonawirem u dzieci (od 6 do 18 lat)

Masa ciała (kg)	Jednorazowa dawka dobową produktu REYATAZ	Jednorazowa dawka dobową rytonawiru^a
------------------------	--	--

od 15 do 20	150 mg	100 mg ^b
od 20 do 40	200 mg	100 mg
co najmniej 40	300 mg	100 mg

^a Rytonawir w postaci kapsułek, tabletek lub roztworu do picia.

^b U dzieci o masie ciała od 15 do 20 kg, które nie mogą połknąć kapsułek lub tabletek rytonawiru, można stosować rytonawir roztwór do picia w dawce nie mniejszej niż 80 mg i nie większej niż 100 mg.

Dostępne dane nie uzasadniają stosowania produktu REYATAZ w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru u dzieci ważących mniej niż 15 kg.

Dzieci (poniżej 6 lat): Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REYATAZ u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Produktu leczniczego REYATAZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, ze względów bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: REYATAZ z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. REYATAZ z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o łagodnym stopniu nasilenia. Produktu REYATAZ nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg może nie zapewnić wystarczającej ekspozycji na atazanawir, zwłaszcza gdy działanie atazanawiru lub całego schematu może być upośledzone z powodu oporności na leki. Ponieważ dostępne dane są ograniczone oraz ze względu na zmienność osobniczą u pacjentek podczas ciąży, można rozważyć monitorowanie stężenia leku (TDM, ang. Therapeutic Drug Monitoring) w celu zapewnienia odpowiedniej ekspozycji.

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir lub antagoniści receptora H₂).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru lub antagonisty receptora H₂, można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir, jak i antagonistę receptora H₂.

W okresie poporodowym:

Po możliwym zmniejszeniu ekspozycji na atazanawir w drugim i trzecim trymestrze, ekspozycja na atazanawir może wzrosnąć w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po porodzie (patrz punkt 5.2).

Dlatego pacjentki po porodzie należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

- W tym okresie zalecenia dawkowania dla pacjentek po porodzie są takie same, jak dla pacjentek nie będących w ciąży, także zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wpływają na ekspozycję na atazanawir (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania: stosować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z symwastatyną lub lowastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z produktem REYATAZ, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie inhibitora PDE5, syldenafile, w leczeniu tylko płucnego nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Skojarzone stosowanie syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Produktu REYATAZ z rytonawirem nie wolno stosować z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.5).

Produktu REYATAZ nie wolno stosować z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta, że nie wykazano, aby obecnie dostępne leczenie przeciwwirusowe zapobiegało ryzyku zakażenia HIV innych osób poprzez krew lub kontakty seksualne. Należy nadal stosować właściwe środki zabezpieczające.

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę nie było oceniane klinicznie. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa atazanawiru (wpływ na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie są one zalecane. Tylko w przypadku skojarzonego podawania atazanawiru z rytonawirem i efawirenzu można rozważyć zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę. W takim przypadku uzasadnione jest ściśle monitorowanie kliniczne (patrz poniżej „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenie czynności wątroby: Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność produktu REYATAZ nie zostało ustalone u pacjentów z poważnymi schorzeniami wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby

w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni być oni poddani obserwacji klinicznej zgodnie ze standardami postępowania. W przypadku nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Jednak u pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z produktem REYATAZ zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) REYATAZ powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy REYATAZ jest zalecany wraz z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT i (lub) pacjentom, u których występują czynniki ryzyka (bradykardia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (patrz punkt 4.8 i 5.3)).

Pacjenci z hemofilią: Opisywano nasilenie krwawień, w tym samoistne krwiaki w skórze i krwawienia dostawowe, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisanych przypadków leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

Podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego pacjentów zakażonych wirusem HIV występuje redystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Długotrwałe efekty tego zjawiska nie są obecnie znane. Wiedza o mechanizmie nie jest pełna. Postawiono hipotezę o związku pomiędzy trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Większe ryzyko wystąpienia lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak długość trwania leczenia przeciwretrowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne. Ocena kliniczna powinna obejmować badanie przedmiotowe redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. Combination antiretroviral therapy - CART), w tym CART z użyciem produktu REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru), jest związane z dyslipidemią. Należy wziąć pod uwagę oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe powinny być leczone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje powstanie zaburzeń lipidowych (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki. Znaczenie kliniczne takich zmian nie zostało wykazane, przy braku badań oceniających specyficznie czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Podczas wyboru leczenia przeciwretrowirusowego musi być przede wszystkim brana pod uwagę skuteczność przeciwwirusowa. Zaleca się zapoznanie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania dyslipidemii.

Hiperglikemia

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisano wystąpienie cukrzycy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, nasilenie cukrzycy. U części z nich hiperglikemia była ciężka i w niektórych przypadkach współwystępowała z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów współistniały inne choroby wymagające stosowania terapii i leków, które łączy się z rozwojem cukrzycy i hiperglikemii.

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących REYATAZ występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących REYATAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu REYATAZ schematy leczenia przeciwretrowirusowego. Nie zaleca się zmniejszenia dawki atazanawiru, ponieważ może to spowodować utratę skuteczności klinicznej i powstanie oporności.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ występuje kamica nerkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki należy przerwać leczenie produktem REYATAZ.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub DRESS związanych ze stosowaniem produktu REYATAZ, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia produktem REYATAZ.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z atorwastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z newirapiną lub efawirenzem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ i rytonawiru, odpowiednio do 400 mg i 200 mg, podając jednocześnie efawirenz i zachowując ścisłą kontrolę kliniczną.

Atazanawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Inhibitory PDE5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji: należy zachować szczególną ostrożność przepisując inhibitory PDE5 (syldenafil, tadalafil lub wardenafil) do leczenia zaburzeń erekcji pacjentom otrzymującym produkt REYATAZ z małą dawką rytonawiru. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z tymi produktami leczniczymi może znacząco zwiększać ich stężenia oraz powodować działania niepożądane wynikające ze stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, takie jak niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia oraz priapizm (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane, chyba że ocena korzyść/ryzyko uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania REYATAZ/rytonawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie salmeterolu oraz produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Wchłanianie atazanawiru może ulec zmniejszeniu w przypadkach, w których, niezależnie od przyczyny, zwiększyło się pH soku żołądkowego.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Dzieci

Bezpieczeństwo

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego i drugiego (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować wydłużenie odstępu PR. U dzieci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia (blokiem przedsionkowo-komorowym w stopniu drugim lub wyższym, lub złożonym blokiem pęczka Hisa), produkt REYATAZ należy stosować ostrożnie i tylko wówczas gdy korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności serca, biorąc pod uwagę stan kliniczny (np. występowanie bradykardii).

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność. O ile u dorosłych pacjentów można oczekiwać braku korzyści w przypadku ≥ 4 mutacji dotyczących inhibitorów proteaz (PI), to u dzieci nawet mniejsza ich liczba może prognozować brak korzyści (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru profil interakcji metabolicznych z innymi lekami dla rytonawiru może być dominujący, ponieważ rytonawir jest silniejszym inhibitorem CYP3A4 niż atazanawir. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia produktem REYATAZ i rytonawirem.

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu REYATAZ z rytonawirem ze środkami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski zakres terapeutyczny, takimi jak: astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, podawany doustnie midazolam i alkaloidy z grupy ergotaminy, zwłaszcza ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem i rytonawirem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz produktami leczniczymi innymi niż leki przeciwretrowirusowe (zwiększenia zaznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewspomagany atazanawir, co nie jest zgodne z zarejestrowanym sposobem stosowania tego produktu.

Tabela 2: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144%–↑403%)* Atazanawir C _{max} : ↑120% (↑56%–↑211%)* Atazanawir C _{min} : ↑713% (↑359%–↑1339%)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z tymi produktami leczniczymi nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te leki.
Abakawir	Skojarzone podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z abakawirem nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizmem interakcji jest zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po produkcji REYATAZ i rytonawirze przyjętych z posiłkiem. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru ze stawudyną nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	

Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumanem dyzoproksylu tenofowiru (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z tenofowirem wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i tenofowirem jest nieznany.	
Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Fumaran dyzoproksylu tenofowiru AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tenofowirem, w tym zaburzeniami nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenz i produktu REYATAZ/rytonawir nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i produktu REYATAZ i rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC↑ 41% Raltegrawir C_{max}↑ 24% Raltegrawir C_{12hr}↑ 77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Isentress
<i>Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C</i>		
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę)	boceprewir AUC ↔5% boceprewir C_{max} ↔7% boceprewir C_{min} ↔18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C_{max} ↓ 25% atazanawir C_{min} ↓ 49% rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C_{max} ↓ 27% rytonawir C_{min} ↓ 45%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir, co może być związane ze zmniejszoną skutecznością produktu i utratą kontroli nad wirusem HIV. W przypadku uznania tego za konieczne, w indywidualnych przypadkach można rozpatrywać jednoczesne stosowanie tych leków u pacjentów ze zmniejszoną liczbą wirusów oraz zakażonych szczepem wirusa HIV, który nie wydaje się oporny na schemat leczenia HIV. Uzasadnione jest zwiększenie kontroli klinicznej i laboratoryjnej hamowania wirusa HIV.

ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itrakonazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. Nie zaleca się stosowania dużych dawek itrakonazolu (>200 mg/dobę).
Itrakonazol	Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	
	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomaganych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że produkt REYATAZ i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itrakonazolu.	

Worykonazol	Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem. Działanie skojarzonego doustnego podania worykonazolu i małych dawek (100 mg) rytonawiru badano u zdrowych ochotników. Małe dawki rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) zmniejszały wartość C_{max} i AUC worykonazolu (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓9% do ↓36%) i 39% (od ↓22% do ↓52%). Podanie worykonazolu powodowało niewielkie zmniejszenie wartości C_{max} i AUC rytonawiru w stanie stacjonarnym (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓6% do ↓39%) i 14% (od ↓26% do ↑1%).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy starannie monitorować w kierunku działań niepożądanych i (lub) utraty skuteczności w czasie skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu REYATAZ i rytonawiru oraz flukonazolu.
LEKI PRZECIWPŁATKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ i rytonawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na pochodne z grupy ryfamycyny i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ/rytonawir.

Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Antagoniści receptora H ₂		
Bez Tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z Tenofowirem 300 mg raz na dobę		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów przyjmujących tenofowir Jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z tenofowirem oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	

Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC $\leftrightarrow$2,3% ($\downarrow$13% $\uparrow$10%)* Atazanawir C_{max} $\leftrightarrow$5% ($\downarrow$17% $\uparrow$8,4%)* Atazanawir C_{min} $\leftrightarrow$1,3% ($\downarrow$10% $\uparrow$15%)*	
	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem dyzoprosylu tenofowiru w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC $\downarrow$61% ($\downarrow$65% $\downarrow$55%) Atazanawir C_{max} $\downarrow$66% ($\downarrow$62% $\downarrow$49%) Atazanawir C_{min} $\downarrow$65% ($\downarrow$71% $\downarrow$59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie produktu REYATAZ i

Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Chociaż tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednocześnie zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	REYATAZ i rytonawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące..
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Może zwiększać stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru może potencjalnie zmniejszyć lub rzadziej zwiększyć INR.	Zaleca się uważne monitorowanie INR podczas stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru, szczególnie w czasie rozpoczynania leczenia.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		

Irynotekan	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z irynotekanem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekanem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Jednoczesne podawanie wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia tych leków w wyniku hamowania CYP3A4.	Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia tych leków w surowicy, aż do ustabilizowania wartości.
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY		
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, Podawana ogólnie lidokaina, Chinidyna	Jednoczesne podawanie tych leków z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu. Interakcja pomiędzy amiodaronem lub podawaną ogólnie lidokainą a atazanawirem zachodzi na drodze hamowania CYP3A. Chinidyna charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, jej stosowanie jest przeciwwskazane z uwagi na potencjalne hamowanie CYP3A przez REYATAZ i rytonawir.	Zaleca się ostrożność i monitorowanie stężeń leków, jeśli to możliwe. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie chinidyny (patrz punkt 4.3).
<i>Blokery kanału wapniowego</i>		
Beprydyl	Produktu REYATAZ i rytonawiru nie należy stosować z lekami, które są substratami dla CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Diltiazem 180 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylo-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Deacetylo-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru. Obserwowano wydłużenie maksymalnego odstępu PR w porównaniu do samego atazanawiru. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem diltiazemu i produktu REYATAZ z rytonawirem. Interakcja pomiędzy diltiazemem a atazanawirem zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki diltiazemu o 50%, a następnie jej dostosowanie do potrzeb i obserwację zapisu EKG.

Werapamil	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez REYATAZ i rytonawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z syldenafilem.
PRODUKTY ZIOŁOWE		

Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z zieleń dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z produktami zawierającymi zieleń dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ/ rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest także metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem REYATAZ i rytonawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Interakcja polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego działania na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego z produktem REYATAZ i rytonawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie sildenafilu, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie produktem REYATAZ i rytonawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane uzyskane w czasie stosowania innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy stosować produktu REYATAZ i rytonawiru jednocześnie z triazolamem ani doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt REYATAZ i rytonawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli produkt REYATAZ podaje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ścisłe monitorowanie pacjenta i odpowiednie postępowanie w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zastosowanie produktu REYATAZ w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

W badaniu klinicznym A1424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu A1424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwwretrowirusowe (w skład którego nie wchodził produkt REYATAZ) i miało ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu otrzymało fototerapię przez maksymalnie 4 dni. Nie stwierdzono przypadku żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodków.

Zalecania dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2 oraz dane farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2.

Nie wiadomo czy REYATAZ podawany matce w okresie ciąży może nasilać fizjologiczną hiperbilirubinemię i prowadzić do żółtaczki jąder podstawy mózgu (*kernicterus*) u noworodków i niemowląt. W okresie przed porodem należy rozważyć dodatkową obserwację.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atazanawir lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Badania na szczurach wykazały, że atazanawir jest wydzielany z mlekiem. Ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia wirusem z mlekiem matki, jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

W nieklinicznych badaniach na szczurach dotyczących płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl płodności bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być poinformowani, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających REYATAZ opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pod względem bezpieczeństwa stosowania leczenia, REYATAZ był oceniany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi w kontrolowanych badaniach klinicznych u 1806 dorosłych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę (1151 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 52 tygodnie i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 152 tygodnie) lub produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę (655 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 96 tygodni i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 108 tygodni).

Z wyjątkiem żółtaczki i zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy, które częściej opisywano dla skojarzenia produktu REYATAZ i rytonawiru, działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę były podobne do tych u pacjentów otrzymujących REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę lub REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, jedynymi działaniami niepożądanymi opisywanymi bardzo często, z co najmniej możliwym związkiem przyczynowym ze schematami leczenia zawierającymi REYATAZ i jeden lub więcej leków z grupy NRTIs były: nudności (20%), biegunka (10%) i żółtaczka (13%). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, częstość występowania żółtaczki wynosiła 19%. W większości przypadków żółtawkę obserwowano w okresie od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Oceny działań niepożądanych dla produktu REYATAZ dokonano w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określona jest według następujących ustaleń: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	niezbyt często: nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	niezbyt często: cukrzyca ^a , hiperglikemia ^{a,b} , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, splątanie, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, amnezja, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: <i>torsades de pointes</i> ^a rzadko: wydłużenie odstępu QTc ^a , obrzęki, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	niezbyt często: duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, bóle brzucha, nudności, dyspepsja; niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie w obrębie jamy brzusznej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczką; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa ^a , zastój żółci ^a , rzadko: powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia), zapalenie woreczka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^{a,b} , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona ^{a,b} , wysypka pęcherzykowo-grudkowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	niezbyt często: zanik mięśni, bóle stawów, bóle mięśni; rzadko: miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz;

rzadko: ból nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

często: zespół lipodystrofii^b, zmęczenie;
niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia;
rzadko: zaburzenia chodu

^a Te działania niepożądane zostały stwierdzone w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie obserwowano ich w trakcie badań klinicznych z produktem REYATAZ. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na REYATAZ w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2321).

^b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz punkt c. Opis wybranych działań niepożądanych.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe było związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów zakażonych wirusem HIV (lipodystrofia), włączając utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i w obrębie twarzy, zwiększenie ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerost piersi i odkładanie się tłuszczu na powierzchni grzbietowo- szyjnej (kark bawoli).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego łączy się z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania produktu REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W grupie pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTIs najczęściej opisywaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, zgłaszanej głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (87%, stopień nasilenia 1, 2, 3 lub 4). Stopień 3 lub 4 zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej zanotowano u 37% (6% stopień 4). Wśród pacjentów leczonych produktem REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, 53% z nich miało zwiększenie stężenia w surowicy bilirubiny całkowitej o stopniu nasilenia 3 i 4. Wśród wcześniej nie leczonych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w stopniu 3-4 wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych o znaczeniu klinicznym (stopień nasilenia 3 i 4) opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

U 2% pacjentów leczonych produktem REYATAZ występowało równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT) o nasileniu stopnia 3 do 4 i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy o nasileniu stopnia 3 do 4.

d. Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych u dzieci od 3. miesiąca do 18 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

e. Inne szczególne populacje

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów ze współwystępującymi zakażeniami częściej występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości zwiększania stężenia bilirubiny w surowicy u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość pojawiającego się w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla produktu REYATAZ i porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem produktu REYATAZ u ludzi jest ograniczone. Zdrowi ochotnicy przyjmowali jednorazowo doustnie dawki do 1200 mg bez objawów sugerujących działania toksyczne. Po dużych dawkach, które prowadzą do dużej ekspozycji na lek, można zaobserwować żółtaczkę spowodowaną zwiększeniem w surowicy stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (bez towarzyszących zmian w badaniach czynności wątroby) lub wydłużenie odstępu PR (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu produktu REYATAZ powinno polegać na postępowaniu objawowym oraz kontroli podstawowych czynności życiowych, elektrokardiogramu (EKG) i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, to aby usunąć niewchłonięty atazanawir należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Można podać aktywowany węgiel, aby wspomóc usuwanie niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu REYATAZ. Ponieważ atazanawir jest metabolizowany w wątrobie i silnie wiąże się z białkami, to jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tej substancji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania: atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. Protease inhibitor – PI). Ta substancja wybiórczo hamuje specyficzne dla wirusa przetwarzanie białek Gag-Pol wirusa w komórkach zakażonych wirusem HIV-1, zapobiegając tym samym tworzeniu dojrzałych wirionów i zakażaniu innych komórek.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: atazanawir wykazuje działanie przeciw HIV-1 (wobec wszystkich badanych szczepów) i przeciw HIV-2 w hodowlach komórkowych.

Oporność

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L, czasami w skojarzeniu z zamianą w pozycji A71V, jest podstawową substytucją wskazującą na oporność na atazanawir. Poziomy oporności na atazanawir obejmowały zakres 3,5-29 razy bez oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy. W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi, leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L nie wystąpiła u żadnego pacjenta, u którego wyjściowo nie stwierdzono substytucji typowych dla inhibitorów proteazy. U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w czasie leczenia atazanawirem (z rytonawirem lub bez rytonawiru) rzadko stwierdzano substytucję w pozycji N88S. Substytucja ta może powodować zmniejszenie wrażliwości na atazanawir, kiedy występuje wraz z innymi substytucjami, jednak w badaniach klinicznych substytucja N88S jako taka nie zawsze prowadziła do genotypowej oporności na atazanawir ani nie miała stałego wpływu na skuteczność kliniczną.

Tabela 3. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 138, 96 tygodni)

Częstość	substytucje <i>de novo</i> dla PI (n=26) ^a
>20%	żadna
10-20%	żadna

^a Liczba pacjentów z dwoma oznaczeniami genotypowania klasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym substytucja M184I/V wystąpiła u 5 z 26 leczonych produktem REYATAZ z rytonawirem i 7 z 26 leczonych lopinawirem z rytonawirem.

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

W 100 izolatach od pacjentów uczestniczących w badaniu 009, 043 i 045 i uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, będących w trakcie leczenia, które zawierało albo atazanawir, atazanawir i rytonawir lub atazanawir i sakwinawir stwierdzono oporność na atazanawir. Z 60 izolatów od pacjentów leczonych albo atazanawirem albo atazanawirem i rytonawirem, 18 (30%) wykazywało fenotyp I50L wcześniej opisany u pacjentów nieleczonych.

Tabela 4. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio leczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 045, 48 tygodni)

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

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych w grupie z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

^b Dziesięciu pacjentów wykazywało wstępnie oporność fenotypową na atazanawir z rytonawirem (krotność zmian [FC]>5,2). FC wrażliwość oznaczano w kulturach komórkowych w stosunku do dzikiego szczepu referencyjnego, stosując PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Żadna z powstałych *de novo* substytucji (patrz Tabela 4.) nie jest swoista dla atazanawiru i może wynikać z ujawnienia się zarchiwizowanej oporności na atazanawir z rytonawirem u wcześniej leczonych pacjentów z Badania 045.

Oporność u pacjentów wcześniej otrzymujących leki przeciwretrowirusowe występuje głównie w wyniku kumulacji dużych i małych substytucji związanych z opornością i opisanych wcześniej jako uczestniczących w powstawaniu oporności na inhibitory proteaz.

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym produkt REYATAZ z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każdy w skojarzeniu z ustaloną dawką tenofowiru i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem skuteczność przeciwwirusowa była podobna (nie gorsza) niż w grupie lopinawiru z rytonawirem, gdy oceniano na podstawie odsetka pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ ml w 48. tygodniu (Tabela 5.).

Analiza danych podczas 96 tygodni leczenia wykazuje trwałość aktywności przeciwwirusowej (Tabela 5.).

Tabela 5.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 138^a

Tabela 3.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 15b				
Wskaźnik	REYATAZ/ rytonawir ^b (300 mg/100 mg raz na dobę) n=440		Lopinawir/rytonawir ^c (400 mg/100 mg dwa razy na dobę) n=443	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] ^d	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza <i>per protocol</i> ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopii/ml, % wartości początkowej^d				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopii/ml	74 (n=223 ¹)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4 <50 komórek/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³ w stosunku do wartości początkowej				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 to 214 komórek/mm³ (zakres: od 2 do 810 komórek/mm³), a średnia wartość początkowa HIV-1 RNA w osoczu to 4,94 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b REYATAZ/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c Lopinawir/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^e Analiza *per protocol*: Nie obejmuje pacjentów, którzy nie ukończyli badania i pacjentów leczonych z dużymi odstępstwami w stosunku do protokołu badania.

^f Liczba ocenianych pacjentów.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI porównującym produkt REYATAZ podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i REYATAZ podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków podawano w skojarzeniu z tenofowirem (patrz punkt 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe wynosił 138 tygodni dla leków z grupy PI, 281 tygodni dla NRTI i 85 tygodni dla NNRTI. Wyjściowo 34% pacjentów otrzymywało PI a 60% NNRTI. REYATAZ 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym REYATAZ i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

Głównym punktem końcowym była uśredniona pod względem czasu różnica w stosunku do wartości wyjściowej HIV RNA przez 48 tygodni (Tabela 6.).

Tabela 6.: Wyniki skuteczności w tygodniu 48.^a i tygodniu 96 (Badanie 045)

Wskaźnik	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^g % (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	ND	ND
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	ND	ND
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	ND	ND
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

^aŚrednia wyjściowa liczba komórek CD4 wynosiła 337 komórek/mm³ (zakres: 14 do 1 543 komórek/mm³) a średnie początkowe stężenie HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (zakres: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b ATV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c LPV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

^f Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie LPV/RTV i zakończyli leczenie przed tygodniem 96. zostali wyłączeni z analizy dla 96. tygodnia. Odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml wynosił 53% i 43% dla ATV/RTV oraz 54% i 46% dla LPV/RTV odpowiednio w 48. i 96 tygodniu leczenia.

^g Wybrane substytucje obejmowały jakąkolwiek wyjściową zmianę w pozycjach L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, i L90 (0-2, 3, 4 lub więcej).

ND = nie dotyczy.

Przez 48 tygodni leczenia średnie zmiany od wyjściowej wartości HIV RNA dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem były podobne (non-inferior). Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji” (uśredniona pod względem czasu różnica wynosiła 0,11 (97,5% przedział ufności -0,15; 0,36)]. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących wartości, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 55% (40%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości wyjściowych dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem, w oparciu o obserwowane przypadki spełniały kryteria „nie gorszej skuteczności”. Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji”. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących danych, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 84%(72%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 82%(72%). Należy zaznaczyć, że w okresie analizy prowadzonej w 96 tygodniu, w badaniu pozostawało 48% wszystkich pacjentów.

Wykazano, że skojarzenie REYATAZ i sakwinawir jest słabsze niż lopinawir i rytonawir.

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego PACTG 1020A u pacjentów od 3. miesiąca do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

Dane kliniczne uzyskane w tym badaniu są niewystarczające, aby zalecać stosowanie atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) u dzieci poniżej 6 lat.

W tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały produkt REYATAZ kapsułki z rytonawirem. U wcześniej nieleczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 344 komórki/mm³ (w zakresie od 2 do 800 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,67 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,70 do 5,00 log₁₀ kopii/ml). U wcześniej leczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 522 komórki/mm³ (w zakresie od 100 do 1157 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,09 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,28 do 5,00 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 7: Wyniki skuteczności (dzieci od 6 do 18 lat) w 48. tygodniu (Badanie PACTG 1020A)

Parametr	Wcześniej nieleczeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=16	Wcześniej leżeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=25
HIV RNA <50 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopii /ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^c % (odpowiadający na leczenie/oceniany^d)		
0-2	ND	27 (4/15)
3	ND	-
≥ 4	ND	0 (0/3)

^a Ocena Intent-to-treat, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^b Liczba ocenianych pacjentów.

^c główne mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI) L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; rzadsze mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI): L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

Dane uzyskane od dzieci są bardzo ograniczone. Dostępne dane sugerują, że u wcześniej leczonych dzieci, nawet z bardzo małą (<3) liczbą mutacji dotyczących inhibitorów proteazy, atazanawir w skojarzeniu z rytonawirem może być nieskuteczny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REYATAZ kapsułki, twarde we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwoimi grupami. Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy.

Wchłanianie: średnia geometryczną (CV%) C_{max} dla atazanawiru, występującego w około 2,5 godziny po podaniu, wynosiła 4466 (42%) ng/ml u pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=33, połączone badania), po wielokrotnym podaniu produktu REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem. Średnie geometryczne (CV%) dla C_{min} i AUC atazanawiru wynosiły odpowiednio 654 (76%) ng/ml i 44185 (51%) ng•h/ml.

Wpływ posiłku: jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z posiłkiem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Skojarzone, jednorazowe podanie produktu REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg z lekkim posiłkiem powoduje zwiększenie wartości AUC o 33% i zwiększenie wartości C_{max} i 24-godzinne stężenia atazanawiru o 40% w stosunku do podania na czczo. Równoczesne podanie z posiłkiem wysokotłuszczowym nie wpływa na wartość AUC atazanawiru w stosunku do podania na czczo, a wartość C_{max} była w 11% wartości po podaniu na czczo. 24-godzinne stężenie atazanawiru po podaniu posiłku wysokotłuszczowego było zwiększona o około 33% z powodu opóźnionego wchłaniania; mediana T_{max} zwiększyła się z 2,0 do 5,0 godzin. Podanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekkim posiłkiem lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów zmniejszało współczynnik zmienności AUC i C_{max} o około 25%, w porównaniu do podawania leku na czczo. Dla zwiększenia biodostępności i ograniczenia zmienności REYATAZ powinien być przyjmowany z posiłkiem.

Dystrybucja: atazanawir wiąże się w około 86% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń 100 do 10 000 ng/ml. Atazanawir w podobnym stopniu wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG) i albuminami (odpowiednio 89% i 86%, przy stężeniu 1 000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z podaniem wielokrotnym dawek atazanawiru stosowanego w dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez okres 12 tygodni, atazanawir był wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu.

Metabolizm: badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalone z żółcią w postaci wolnej lub metabolitów glukuronowych. Dodatkowym szlakiem metabolicznym o mniejszym znaczeniu jest N-dealkilacja i hydroliza. W osoczu można określić dwa metabolity atazanawiru o drugorzędnym znaczeniu. *In vitro* nie wykazano aktywności przeciwwirusowej dla żadnego z tych metabolitów.

Eliminacja: po pojedynczej dawce 400 mg atazanawiru znakowanego radioizotopem węgla ^{14}C , 79% i 13% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio z kału i moczu. Lek w niezmienionej postaci stanowi odpowiednio około 20% i 7% podanej dawki w kale i moczu. Po 2 tygodniach podawania dawki 800 mg raz na dobę, średnie wydalenie w moczu leku w niezmienionej postaci wynosiło 7%. U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV (n= 33, połączone badania) średni okres półtrwania w odstępie dawkowania dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosił 12 godzin, po podaniu dawki 300 mg na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę i lekkiego posiłku.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano produkt REYATAZ (bez rytonawiru) po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego) wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne były zmniejszone o 30 do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm takiego działania jest nieznan. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem nie był badany. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub

bez rytonawiru będą zwiększały się u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.4).

Płeć i wiek: badania farmakokinetyczne atazanawiru przeprowadzono u 59 zdrowych mężczyzn i kobiet (29 młodych osób, 30 osób w wieku podeszłym). Nie stwierdzono ważnych klinicznie różnic farmakokinetycznych ze względu na wiek lub płeć.

Rasa: populacyjne badania farmakokinetyczne próbek z badań klinicznych fazy II wykazały brak wpływu rasy na farmakokinetykę atazanawiru.

Ciąża:

Dane farmakokinetyczne zebrane u kobiet w ciąży zakażonych HIV, otrzymujących produkt REYATAZ w postaci kapsułek z rytonawirem zebrano w Tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki farmakokinetyczne podawanych po posiłku atazanawiru z rytonawirem u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

	atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg		
Parametr farmakokinetyczny	2. trymestr (n=9)	3. trymestr (n=20)	po porodzie ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Średnia geometryczna (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Średnia geometryczna (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Średnia geometryczna (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Stwierdzono, że stężenia maksymalne i AUCs atazanawiru są około 26-40% większe w okresie poporodowym (4-12 tygodni) niż obserwowane wcześniej u niebędących w ciąży pacjentek zakażonych HIV. Minimalne stężenia atazanawiru były około 2-krotnie większe w okresie poporodowym, kiedy porównano je ze stężeniami obserwowanymi wcześniej u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży.

^b C_{min} to stężenie w 24 godziny po podaniu.

Dzieci i młodzież

W badaniach farmakokinetyki atazanawiru u dzieci wykazano zwiększone wchłanianie w porównaniu z dorosłymi. Po przeliczeniu na masę ciała stwierdzono nieznaczną tendencję do większego wydalania u młodszych dzieci. W rezultacie stwierdzono większy wskaźnik rozpiętości stężeń (ang. peak to trough). Oczekuje się, że średnia geometryczna wartości AUC u dzieci po podaniu dawek zalecanych jest podobna do obserwowanej u dorosłych, z większą wartością średniej geometrycznej C_{max} (13-17%) i mniejszą wartością średniej geometrycznej C_{min} (do 30%) niż te średnie u dorosłych. Zmienność parametrów farmakokinetycznych u młodszych dzieci jest większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazano, że zmiany związane z atazanawirem dotyczyły głównie wątroby i obejmowały zwykle minimalne do umiarkowanego zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności enzymów wątrobowych, wakuolizację w komórkach wątrobowych i ich hipertrofię, a jedynie u samic myszy martwicę pojedynczych komórek. Ogólna ekspozycja na atazanawir u myszy (samce), szczurów i psów z zastosowaniem dawek związanych ze zmianami dotyczącymi wątroby była co najmniej równa tej stwierdzanej u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę. U samic myszy ekspozycja na atazanawir w dawkach, które powodowały martwicę pojedynczych komórek była 12 razy większa niż ekspozycja u ludzi, którzy przyjmują 400 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzano nieznaczące do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy, natomiast nie występowało ono u myszy i psów.

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniach włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nie pochodzących z badań klinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w przypadkach przedawkowania (patrz punkt 4.9).

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, atazanawir zmieniał cyklę płodności przy braku wpływu na kojarzenie i płodność szczurów. Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U martwych i umierających ciężarnych królików obserwowano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit po dawkach u ciężarnych samic, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego. W ocenie pre- i postnatalnego rozwoju u szczurów atazanawir powodował przejściowe zmniejszenie masy ciała u potomstwa po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. Ogólna ekspozycja na atazanawir po dawkach, które wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic była co najmniej taka, lub nieco większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę.

Atazanawir nie wykazywał działania genotoksycznego w teście odwrotnych mutacji Ames'a, ale indukował aberracje chromosomalne *in vitro* zarówno przy braku aktywacji jak i podczas aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojąder w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

W długotrwałych badaniach karcynogenności atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano częstsze występowanie łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy wydawała się wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie przejawiających się martwicą pojedynczych komórek i jest oceniana jako bez znaczenia u ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

Atazanawir nasilał zmetnienie bydlęcej rogówki w badaniu *in vitro* podrażnienia gałki ocznej, co wskazuje, że lek może mieć działanie drażniące w razie bezpośredniego kontaktu z okiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułek:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Biały tusz zawierający:

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonowy wodorotlenek
Glikol propylenowy
Simetikon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HPDE) z nakrętką z polipropylenu mającą zabezpieczenie przed dziećmi. W każdej butelce znajduje się 60 kapsułek twardych.

Każde tekturowe pudełko zawiera 60 x 1 kapsułek; 10 blistrów po 6 x 1 - blistrów Al/Al podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/005-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 02 marca 2004
Data przedłużenia pozwolenia: 02 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 164,36 mg laktozy w kapsułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste, czerwono-niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 300 mg”, na drugiej połowie nadruk „3622”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ kapsułki, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 6 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)). Dane uzyskane od dzieci w wieku od 6 do 18 lat są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wybór produktu REYATAZ do leczenia dorosłych pacjentów i dzieci, u których stosowano już wcześniej leki przeciwretrowirusowe, powinien być oparty na ocenie indywidualnej oporności wirusowej i historii leczenia danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dorośli: zalecana dawka produktu REYATAZ kapsułki wynosi 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i z posiłkiem. Rytonawir jest stosowany jako środek przyspieszający farmakokinetkę atazanawiru (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 6 do 18 lat): U dzieci dawkę produktu REYATAZ kapsułki ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu REYATAZ muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

Tabela 1.: Dawka produktu REYATAZ kapsułki z rytonawirem u dzieci (od 6 do 18 lat)

Masa ciała (kg)	Jednorazowa dawka dobową produktu REYATAZ	Jednorazowa dawka dobową rytonawiru^a
------------------------	--	--

od 15 do 20	150 mg	100 mg ^b
od 20 do 40	200 mg	100 mg
co najmniej 40	300 mg	100 mg

^a Rytonawir w postaci kapsułek, tabletek lub roztworu do picia.

^b U dzieci o masie ciała od 15 do 20 kg, które nie mogą połknąć kapsułek lub tabletek rytonawiru, można stosować rytonawir roztwór do picia w dawce nie mniejszej niż 80 mg i nie większej niż 100 mg.

Dostępne dane nie uzasadniają stosowania produktu REYATAZ w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru u dzieci ważących mniej niż 15 kg.

Dzieci (poniżej 6 lat): Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REYATAZ u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Produktu leczniczego REYATAZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, ze względów bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: REYATAZ z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. REYATAZ z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o łagodnym stopniu nasilenia. Produktu REYATAZ nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg może nie zapewnić wystarczającej ekspozycji na atazanawir, zwłaszcza gdy działanie atazanawiru lub całego schematu może być upośledzone z powodu oporności na leki. Ponieważ dostępne dane są ograniczone oraz ze względu na zmienność osobniczą u pacjentek podczas ciąży, można rozważyć monitorowanie stężenia leku (TDM, ang. Therapeutic Drug Monitoring) w celu zapewnienia odpowiedniej ekspozycji.

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir lub antagoniści receptora H₂).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru lub antagonisty receptora H₂, można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir, jak i antagonistę receptora H₂.

W okresie poporodowym:

Po możliwym zmniejszeniu ekspozycji na atazanawir w drugim i trzecim trymestrze, ekspozycja na atazanawir może wzrosnąć w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po porodzie (patrz punkt 5.2).

Dlatego pacjentki po porodzie należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

- W tym okresie zalecenia dawkowania dla pacjentek po porodzie są takie same, jak dla pacjentek nie będących w ciąży, także zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wpływają na ekspozycję na atazanawir (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania: stosować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z symwastatyną lub lowastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z produktem REYATAZ, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie inhibitora PDE5, syldenafile, w leczeniu tylko płucnego nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). Skojarzone stosowanie syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Produktu REYATAZ z rytonawirem nie wolno stosować z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.5).

Produktu REYATAZ nie wolno stosować z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta, że nie wykazano, aby obecnie dostępne leczenie przeciwwirusowe zapobiegało ryzyku zakażenia HIV innych osób poprzez krew lub kontakty seksualne. Należy nadal stosować właściwe środki zabezpieczające.

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę nie było oceniane klinicznie. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa atazanawiru (wpływ na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie są one zalecane. Tylko w przypadku skojarzonego podawania atazanawiru z rytonawirem i efawirenzu można rozważyć zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę. W takim przypadku uzasadnione jest ściśle monitorowanie kliniczne (patrz poniżej „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenie czynności wątroby: Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność produktu REYATAZ nie zostało ustalone u pacjentów z poważnymi schorzeniami wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwwirusowe, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania leczenia przeciwwirusowego w zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby

w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni być oni poddani obserwacji klinicznej zgodnie ze standardami postępowania. W przypadku nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Jednak u pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z produktem REYATAZ zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) REYATAZ powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy REYATAZ jest zalecany wraz z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT i (lub) pacjentom, u których występują czynniki ryzyka (bradykardia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (patrz punkt 4.8 i 5.3)).

Pacjenci z hemofilią: Opisywano nasilenie krwawień, w tym samoistne krwiaki w skórze i krwawienia dostawowe, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisanych przypadków leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

Podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego pacjentów zakażonych wirusem HIV występuje redystrybucja tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Długotrwałe efekty tego zjawiska nie są obecnie znane. Wiedza o mechanizmie nie jest pełna. Postawiono hipotezę o związku pomiędzy trzewną lipomatozą i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią a lekami z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Większe ryzyko wystąpienia lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, takimi jak starszy wiek oraz z czynnikami związanymi z lekiem, takimi jak długość trwania leczenia przeciwretrowirusowego i towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne. Ocena kliniczna powinna obejmować badanie przedmiotowe redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. Combination antiretroviral therapy - CART), w tym CART z użyciem produktu REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru), jest związane z dyslipidemią. Należy wziąć pod uwagę oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe powinny być leczone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje powstanie zaburzeń lipidowych (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki. Znaczenie kliniczne takich zmian nie zostało wykazane, przy braku badań oceniających specyficznie czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Podczas wyboru leczenia przeciwretrowirusowego musi być przede wszystkim brana pod uwagę skuteczność przeciwwirusowa. Zaleca się zapoznanie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania dyslipidemii.

Hiperglikemia

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisano wystąpienie cukrzycy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, nasilenie cukrzycy. U części z nich hiperglikemia była ciężka i w niektórych przypadkach współwystępowała z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów współistniały inne choroby wymagające stosowania terapii i leków, które łączy się z rozwojem cukrzycy i hiperglikemii.

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących REYATAZ występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących REYATAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu REYATAZ schematy leczenia przeciwretrowirusowego. Nie zaleca się zmniejszenia dawki atazanawiru, ponieważ może to spowodować utratę skuteczności klinicznej i powstanie oporności.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ występuje kamica nerkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki należy przerwać leczenie produktem REYATAZ.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub DRESS związanych ze stosowaniem produktu REYATAZ, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia produktem REYATAZ.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z atorwastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z newirapiną lub efawirenzem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ i rytonawiru, odpowiednio do 400 mg i 200 mg, podając jednocześnie efawirenz i zachowując ścisłą kontrolę kliniczną.

Atazanawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Inhibitory PDE5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji: należy zachować szczególną ostrożność przepisując inhibitory PDE5 (syldenafil, tadalafil lub wardenafil) do leczenia zaburzeń erekcji pacjentom otrzymującym produkt REYATAZ z małą dawką rytonawiru. Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z tymi produktami leczniczymi może znacząco zwiększać ich stężenia oraz powodować działania niepożądane wynikające ze stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, takie jak niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia oraz priapizm (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane, chyba że ocena korzyść/ryzyko uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania REYATAZ/rytonawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie salmeterolu oraz produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Wchłanianie atazanawiru może ulec zmniejszeniu w przypadkach, w których, niezależnie od przyczyny, zwiększyło się pH soku żołądkowego.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Dzieci

Bezpieczeństwo

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego i drugiego (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować wydłużenie odstępu PR. U dzieci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia (blokiem przedsionkowo-komorowym w stopniu drugim lub wyższym, lub złożonym blokiem pęczka Hisa), produkt REYATAZ należy stosować ostrożnie i tylko wówczas gdy korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności serca, biorąc pod uwagę stan kliniczny (np. występowanie bradykardii).

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność. O ile u dorosłych pacjentów można oczekiwać braku korzyści w przypadku ≥ 4 mutacji dotyczących inhibitorów proteaz (PI), to u dzieci nawet mniejsza ich liczba może prognozować brak korzyści (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru profil interakcji metabolicznych z innymi lekami dla rytonawiru może być dominujący, ponieważ rytonawir jest silniejszym inhibitorem CYP3A4 niż atazanawir. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia produktem REYATAZ i rytonawirem.

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu REYATAZ z rytonawirem ze środkami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski zakres terapeutyczny, takimi jak: astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, podawany doustnie midazolam i alkaloidy z grupy ergotaminy, zwłaszcza ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem i rytonawirem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz produktami leczniczymi innymi niż leki przeciwretrowirusowe (zwiększenia zaznaczono jako „ $\uparrow$ ”, zmniejszenie jako „ $\downarrow$ ”, brak zmian jako „ $\leftrightarrow$ ”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewspomagany atazanawir, co nie jest zgodne z zarejestrowanym sposobem stosowania tego produktu.

Tabela 2: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: $\uparrow 250\%$ ($\uparrow 144\%$ – $\uparrow 403\%$)* Atazanawir C_{max} : $\uparrow 120\%$ ($\uparrow 56\%$ – $\uparrow 211\%$)* Atazanawir C_{min} : $\uparrow 713\%$ ($\uparrow 359\%$ – $\uparrow 1339\%$)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z tymi produktami leczniczymi nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te leki.
Abakawir	Skojarzone podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z abakawirem nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizmem interakcji jest zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po produkcji REYATAZ i rytonawirze przyjętych z posiłkiem. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru ze stawudyną nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	

Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumanem dyzoproksylu tenofowiru (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z tenofowirem wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i tenofowirem jest nieznany.	
Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Fumaran dyzoproksylu tenofowiru AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z tenofowirem, w tym zaburzeniami nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenz i produktu REYATAZ/rytonawir nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i produktu REYATAZ i rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC↑ 41% Raltegrawir C_{max}↑ 24% Raltegrawir C_{12hr}↑ 77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Isentress
<i>Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C</i>		
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę)	boceprewir AUC ↔5% boceprewir C_{max} ↔7% boceprewir C_{min} ↔18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C_{max} ↓ 25% atazanawir C_{min} ↓ 49% rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C_{max} ↓ 27% rytonawir C_{min} ↓ 45%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir, co może być związane ze zmniejszoną skutecznością produktu i utratą kontroli nad wirusem HIV. W przypadku uznania tego za konieczne, w indywidualnych przypadkach można rozpatrywać jednoczesne stosowanie tych leków u pacjentów ze zmniejszoną liczbą wirusów oraz zakażonych szczepem wirusa HIV, który nie wydaje się oporny na schemat leczenia HIV. Uzasadnione jest zwiększenie kontroli klinicznej i laboratoryjnej hamowania wirusa HIV.

ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itraconazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. Nie zaleca się stosowania dużych dawek itraconazolu (>200 mg/dobę).
Itraconazol	Itraconazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	
	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomaganych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że produkt REYATAZ i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itraconazolu.	

Worykonazol	Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem. Działanie skojarzonego doustnego podania worykonazolu i małych dawek (100 mg) rytonawiru badano u zdrowych ochotników. Małe dawki rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) zmniejszały wartość C_{max} i AUC worykonazolu (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓9% do ↓36%) i 39% (od ↓22% do ↓52%). Podanie worykonazolu powodowało niewielkie zmniejszenie wartości C_{max} i AUC rytonawiru w stanie stacjonarnym (90% CI) średnio odpowiednio o 24% (od ↓6% do ↓39%) i 14% (od ↓26% do ↑1%).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z worykonazolem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy starannie monitorować w kierunku działań niepożądanych i (lub) utraty skuteczności w czasie skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu REYATAZ i rytonawiru oraz flukonazolu.
LEKI PRZECIWPRAŁKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ i rytonawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na pochodne z grupy ryfamycyny i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ/rytonawir.

Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Bez Tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z Tenofowirem 300 mg raz na dobę		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów przyjmujących tenofowir Jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z tenofowirem oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	

Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem dyzoproksylu tenofowiru w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie produktu REYATAZ i

Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Chociaż tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	rytonawiru z inhibitorami pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednocześnie zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	REYATAZ i rytonawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące..
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Może zwiększać stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru może potencjalnie zmniejszyć lub rzadziej zwiększyć INR.	Zaleca się uważne monitorowanie INR podczas stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru, szczególnie w czasie rozpoczynania leczenia.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		

Irynotekan	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z irynotekanem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekanem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Jednoczesne podawanie wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia tych leków w wyniku hamowania CYP3A4.	Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia tych leków w surowicy, aż do ustabilizowania wartości.
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY		
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, Podawana ogólnie lidokaina, Chinidyna	Jednoczesne podawanie tych leków z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu. Interakcja pomiędzy amiodaronem lub podawaną ogólnie lidokainą a atazanawirem zachodzi na drodze hamowania CYP3A. Chinidyna charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, jej stosowanie jest przeciwwskazane z uwagi na potencjalne hamowanie CYP3A przez REYATAZ i rytonawir.	Zaleca się ostrożność i monitorowanie stężeń leków, jeśli to możliwe. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie chinidyny (patrz punkt 4.3).
<i>Blokery kanału wapniowego</i>		
Beprydyl	Produktu REYATAZ i rytonawiru nie należy stosować z lekami, które są substratami dla CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Diltiazem 180 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylo-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Deacetylo-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru. Obserwowano wydłużenie maksymalnego odstępu PR w porównaniu do samego atazanawiru. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem diltiazemu i produktu REYATAZ z rytonawirem. Interakcja pomiędzy diltiazemem a atazanawirem zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki diltiazemu o 50%, a następnie jej dostosowanie do potrzeb i obserwację zapisu EKG.

Werapamil	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez REYATAZ i rytonawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil wraz z produktem REYATAZ i rytonawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z syldenafilem.
PRODUKTY ZIOŁOWE		

Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z zielem dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ/ rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest także metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem REYATAZ i rytonawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Interakcja polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego działania na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego z produktem REYATAZ i rytonawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie sildenafilu, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie produktem REYATAZ i rytonawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane uzyskane w czasie stosowania innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy stosować produktu REYATAZ i rytonawiru jednocześnie z triazolamem ani doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt REYATAZ i rytonawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli produkt REYATAZ podaje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ścisłe monitorowanie pacjenta i odpowiednie postępowanie w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zastosowanie produktu REYATAZ w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

W badaniu klinicznym A1424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu A1424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwwretrowirusowe (w skład którego nie wchodził produkt REYATAZ) i miało ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu otrzymało fototerapię przez maksymalnie 4 dni. Nie stwierdzono przypadku żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodków.

Zalecania dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2 oraz dane farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2.

Nie wiadomo czy REYATAZ podawany matce w okresie ciąży może nasilać fizjologiczną hiperbilirubinemię i prowadzić do żółtaczki jąder podstawy mózgu (*kernicterus*) u noworodków i niemowląt. W okresie przed porodem należy rozważyć dodatkową obserwację.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy atazanawir lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Badania na szczurach wykazały, że atazanawir jest wydzielany z mlekiem. Ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia wirusem z mlekiem matki, jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

W nieklinicznych badaniach na szczurach dotyczących płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl płodności bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być poinformowani, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających REYATAZ opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pod względem bezpieczeństwa stosowania leczenia, REYATAZ był oceniany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi w kontrolowanych badaniach klinicznych u 1806 dorosłych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę (1151 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 52 tygodnie i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 152 tygodnie) lub produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę (655 pacjentów z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 96 tygodni i maksymalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 108 tygodni).

Z wyjątkiem żółtaczki i zwiększenia stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy, które częściej opisywano dla skojarzenia produktu REYATAZ i rytonawiru, działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę były podobne do tych u pacjentów otrzymujących REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy otrzymywali REYATAZ w dawce 400 mg raz na dobę lub REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, jedynymi działaniami niepożądanymi opisywanymi bardzo często, z co najmniej możliwym związkiem przyczynowym ze schematami leczenia zawierającymi REYATAZ i jeden lub więcej leków z grupy NRTIs były: nudności (20%), biegunka (10%) i żółtaczka (13%). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt REYATAZ w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, częstość występowania żółtaczki wynosiła 19%. W większości przypadków żółtawkę obserwowano w okresie od kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Oceny działań niepożądanych dla produktu REYATAZ dokonano w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określona jest według następujących ustaleń: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	niezbyt często: nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	niezbyt często: cukrzyca ^a , hiperglikemia ^{a,b} , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, splątanie, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, amnezja, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: <i>torsades de pointes</i> ^a rzadko: wydłużenie odstępu QTc ^a , obrzęki, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	niezbyt często: duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, bóle brzucha, nudności, dyspepsja; niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie w obrębie jamy brzusznej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczką; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa ^a , zastój żółci ^a , rzadko: powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia), zapalenie woreczka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^{a,b} , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona ^{a,b} , wysypka pęcherzykowo-grudkowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	niezbyt często: zanik mięśni, bóle stawów, bóle mięśni; rzadko: miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz;

rzadko: ból nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

często: zespół lipodystrofii^b, zmęczenie;
niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia;
rzadko: zaburzenia chodu

^a Te działania niepożądane zostały stwierdzone w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie obserwowano ich w trakcie badań klinicznych z produktem REYATAZ. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na REYATAZ w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2321).

^b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz punkt c. Opis wybranych działań niepożądanych.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe było związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów zakażonych wirusem HIV (lipodystrofia), włączając utratę podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i w obrębie twarzy, zwiększenie ilości tłuszczu wewnątrz jamy brzusznej i trzewiach, przerost piersi i odkładanie się tłuszczu na powierzchni grzbietowo- szyjnej (kark bawoli).

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego łączy się z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia produktem REYATAZ mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania produktu REYATAZ zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W grupie pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTIs najczęściej opisywaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, zgłaszanej głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (87%, stopień nasilenia 1, 2, 3 lub 4). Stopień 3 lub 4 zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej zanotowano u 37% (6% stopień 4). Wśród pacjentów leczonych produktem REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, 53% z nich miało zwiększenie stężenia w surowicy bilirubiny całkowitej o stopniu nasilenia 3 i 4. Wśród wcześniej nie leczonych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w stopniu 3-4 wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych o znaczeniu klinicznym (stopień nasilenia 3 i 4) opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

U 2% pacjentów leczonych produktem REYATAZ występowało równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT) o nasileniu stopnia 3 do 4 i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy o nasileniu stopnia 3 do 4.

d. *Dzieci i młodzież*

W badaniach klinicznych u dzieci od 3. miesiąca do 18 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

e. *Inne szczególne populacje*

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów ze współwystępującymi zakażeniami częściej występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości zwiększania stężenia bilirubiny w surowicy u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość pojawiającego się w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla produktu REYATAZ i porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem produktu REYATAZ u ludzi jest ograniczone. Zdrowi ochotnicy przyjmowali jednorazowo doustnie dawki do 1200 mg bez objawów sugerujących działania toksyczne. Po dużych dawkach, które prowadzą do dużej ekspozycji na lek, można zaobserwować żółtaczkę spowodowaną zwiększeniem w surowicy stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (bez towarzyszących zmian w badaniach czynności wątroby) lub wydłużenie odstępu PR (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu produktu REYATAZ powinno polegać na postępowaniu objawowym oraz kontroli podstawowych czynności życiowych, elektrokardiogramu (EKG) i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, to aby usunąć niewchłonięty atazanawir należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Można podać aktywowany węgiel, aby wspomóc usuwanie niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu REYATAZ. Ponieważ atazanawir jest metabolizowany w wątrobie i silnie wiąże się z białkami, to jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tej substancji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania: atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. Protease inhibitor – PI). Ta substancja wybiórczo hamuje specyficzne dla wirusa przetwarzanie białek Gag-Pol wirusa w komórkach zakażonych wirusem HIV-1, zapobiegając tym samym tworzeniu dojrzałych wirionów i zakażeniu innych komórek.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: atazanawir wykazuje działanie przeciw HIV-1 (wobec wszystkich badanych szczepów) i przeciw HIV-2 w hodowlach komórkowych.

Oporność

Leczenie przeciwwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwwretrowirusowymi leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L, czasami w skojarzeniu z zamianą w pozycji A71V, jest podstawową substytucją wskazującą na oporność na atazanawir. Poziomy oporności na atazanawir obejmowały zakres 3,5-29 razy bez oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy. W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwwretrowirusowymi, leczonych niewspomaganych atazanawirem, substytucja I50L nie wystąpiła u żadnego pacjenta, u którego wyjściowo nie stwierdzono substytucji typowych dla inhibitorów proteazy. U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w czasie leczenia atazanawirem (z rytonawirem lub bez rytonawiru) rzadko stwierdzano substytucję w pozycji N88S. Substytucja ta może powodować zmniejszenie wrażliwości na atazanawir, kiedy występuje wraz z innymi substytucjami, jednak w badaniach klinicznych substytucja N88S jako taka nie zawsze prowadziła do genotypowej oporności na atazanawir ani nie miała stałego wpływu na skuteczność kliniczną.

Tabela 3. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 138, 96 tygodni)

Częstość	substytucje <i>de novo</i> dla PI (n=26) ^a
>20%	żadna
10-20%	żadna

^a Liczba pacjentów z dwoma oznaczeniami genotypowania klasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

U pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym substytucja M184I/V wystąpiła u 5 z 26 leczonych produktem REYATAZ z rytonawirem i 7 z 26 leczonych lopinawirem z rytonawirem.

Leczenie przeciwwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

W 100 izolatach od pacjentów uczestniczących w badaniu 009, 043 i 045 i uprzednio leczonych lekami przeciwwretrowirusowymi, będących w trakcie leczenia, które zawierało albo atazanawir, atazanawir i rytonawir lub atazanawir i sakwinawir stwierdzono oporność na atazanawir. Z 60 izolatów od pacjentów leczonych albo atazanawirem albo atazanawirem i rytonawirem, 18 (30%) wykazywało fenotyp I50L wcześniej opisany u pacjentów nieleczonych.

Tabela 4. Substytucje *de novo* u pacjentów uprzednio leczonych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia atazanawirem w skojarzeniu z rytonawirem (Badanie 045, 48 tygodni)

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

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych w grupie z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV RNA ≥ 400 kopii/ml).

^b Dziesięciu pacjentów wykazywało wstępnie oporność fenotypową na atazanawir z rytonawirem (krotność zmian [FC]>5,2). FC wrażliwość oznaczano w kulturach komórkowych w stosunku do dzikiego szczepu referencyjnego, stosując PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Żadna z powstałych *de novo* substytucji (patrz Tabela 4.) nie jest swoista dla atazanawiru i może wynikać z ujawnienia się zarchiwizowanej oporności na atazanawir z rytonawirem u wcześniej leczonych pacjentów z Badania 045.

Oporność u pacjentów wcześniej otrzymujących leki przeciwretrowirusowe występuje głównie w wyniku kumulacji dużych i małych substytucji związanych z opornością i opisanych wcześniej jako uczestniczących w powstawaniu oporności na inhibitory proteaz.

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym produkt REYATAZ z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każdy w skojarzeniu z ustaloną dawką tenofowiru i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem skuteczność przeciwwirusowa była podobna (nie gorsza) niż w grupie lopinawiru z rytonawirem, gdy oceniano na podstawie odsetka pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ ml w 48. tygodniu (Tabela 5.).

Analiza danych podczas 96 tygodni leczenia wykazuje trwałość aktywności przeciwwirusowej (Tabela 5.).

Tabela 5.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 138^a

Tabela 3.: Wyniki skuteczności leczenia w badaniu 15b				
Wskaźnik	REYATAZ/ rytonawir ^b (300 mg/100 mg raz na dobę) n=440		Lopinawir/rytonawir ^c (400 mg/100 mg dwa razy na dobę) n=443	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] ^d	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza <i>per protocol</i> ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopii/ml, % wartości początkowej^d				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopii/ml	74 (n=223 ¹)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4 <50 komórek/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³ w stosunku do wartości początkowej				
HIV RNA <100 000 kopii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 to 214 komórek/mm³ (zakres: od 2 do 810 komórek/mm³), a średnia wartość początkowa HIV-1 RNA w osoczu to 4,94 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b REYATAZ/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c Lopinawir/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^e Analiza *per protocol*: Nie obejmuje pacjentów, którzy nie ukończyli badania i pacjentów leczonych z dużymi odstępstwami w stosunku do protokołu badania.

^f Liczba ocenianych pacjentów.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wielośrodkowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI porównującym produkt REYATAZ podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i REYATAZ podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków podawano w skojarzeniu z tenofowirem (patrz punkt 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe wynosił 138 tygodni dla leków z grupy PI, 281 tygodni dla NRTI i 85 tygodni dla NNRTI. Wyjściowo 34% pacjentów otrzymywało PI a 60% NNRTI. REYATAZ 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym REYATAZ i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

Głównym punktem końcowym była uśredniona pod względem czasu różnica w stosunku do wartości wyjściowej HIV RNA przez 48 tygodni (Tabela 6.).

Tabela 6.: Wyniki skuteczności w tygodniu 48.^a i tygodniu 96 (Badanie 045)

Wskaźnik	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^g % (odpowiadający na leczenie/oceniający)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	ND	ND
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	ND	ND
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	ND	ND
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

^aŚrednia wyjściowa liczba komórek CD4 wynosiła 337 komórek/mm³ (zakres: 14 do 1 543 komórek/mm³) a średnie początkowe stężenie HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (zakres: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b ATV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^c LPV/RTV z tenofowirem i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

^f Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie LPV/RTV i zakończyli leczenie przed tygodniem 96. zostali wyłączeni z analizy dla 96. tygodnia. Odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml wynosił 53% i 43% dla ATV/RTV oraz 54% i 46% dla LPV/RTV odpowiednio w 48. i 96 tygodniu leczenia.

^g Wybrane substytucje obejmowały jakąkolwiek wyjściową zmianę w pozycjach L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, i L90 (0-2, 3, 4 lub więcej).

ND = nie dotyczy.

Przez 48 tygodni leczenia średnie zmiany od wyjściowej wartości HIV RNA dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem były podobne (non-inferior). Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji” (uśredniona pod względem czasu różnica wynosiła 0,11 (97,5% przedział ufności -0,15; 0,36)]. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących wartości, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 55% (40%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości wyjściowych dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem, w oparciu o obserwowane przypadki spełniały kryteria „nie gorszej skuteczności”. Zbieżne wyniki otrzymano z zastosowaniem analizy posługującej się metodą „ostatniej przeprowadzonej obserwacji”. Zgodnie z wynikami analizy pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących danych, odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem wynosił 84%(72%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem - 82%(72%). Należy zaznaczyć, że w okresie analizy prowadzonej w 96 tygodniu, w badaniu pozostawało 48% wszystkich pacjentów.

Wykazano, że skojarzenie REYATAZ i sakwinawir jest słabsze niż lopinawir i rytonawir.

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego PACTG 1020A u pacjentów od 3. miesiąca do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

Dane kliniczne uzyskane w tym badaniu są niewystarczające, aby zalecać stosowanie atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) u dzieci poniżej 6 lat.

W tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały produkt REYATAZ kapsułki z rytonawirem. U wcześniej nieleczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 344 komórki/mm³ (w zakresie od 2 do 800 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,67 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,70 do 5,00 log₁₀ kopii/ml). U wcześniej leczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 522 komórki/mm³ (w zakresie od 100 do 1157 komórek/mm³), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,09 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 3,28 do 5,00 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 7: Wyniki skuteczności (dzieci od 6 do 18 lat) w 48. tygodniu (Badanie PACTG 1020A)

Parametr	Wcześniej nieleczeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=16	Wcześniej leżeni REYATAZ kapsułki/rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=25
HIV RNA <50 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopii /ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^c % (odpowiadający na leczenie/oceniany^d)		
0-2	ND	27 (4/15)
3	ND	-
≥ 4	ND	0 (0/3)

^a Ocena Intent-to-treat, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^b Liczba ocenianych pacjentów.

^c główne mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI) L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; rzadsze mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI): L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

Dane uzyskane od dzieci są bardzo ograniczone. Dostępne dane sugerują, że u wcześniej leczonych dzieci, nawet z bardzo małą (<3) liczbą mutacji dotyczących inhibitorów proteazy, atazanawir w skojarzeniu z rytonawirem może być nieskuteczny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REYATAZ kapsułki, twarde we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwoimi grupami. Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy.

Wchłanianie: średnia geometryczną (CV%) C_{max} dla atazanawiru, występującego w około 2,5 godziny po podaniu, wynosiła 4466 (42%) ng/ml u pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=33, połączone badania), po wielokrotnym podaniu produktu REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem. Średnie geometryczne (CV%) dla C_{min} i AUC atazanawiru wynosiły odpowiednio 654 (76%) ng/ml i 44185 (51%) ng•h/ml.

Wpływ posiłku: jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru z posiłkiem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Skojarzone, jednorazowe podanie produktu REYATAZ w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg z lekkim posiłkiem powoduje zwiększenie wartości AUC o 33% i zwiększenie wartości C_{max} i 24-godzinne stężenia atazanawiru o 40% w stosunku do podania na czczo. Równoczesne podanie z posiłkiem wysokotłuszczowym nie wpływa na wartość AUC atazanawiru w stosunku do podania na czczo, a wartość C_{max} była w 11% wartości po podaniu na czczo. 24-godzinne stężenie atazanawiru po podaniu posiłku wysokotłuszczowego było zwiększona o około 33% z powodu opóźnionego wchłaniania; mediana T_{max} zwiększyła się z 2,0 do 5,0 godzin. Podanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekkim posiłkiem lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów zmniejszało współczynnik zmienności AUC i C_{max} o około 25%, w porównaniu do podawania leku na czczo. Dla zwiększenia biodostępności i ograniczenia zmienności REYATAZ powinien być przyjmowany z posiłkiem.

Dystrybucja: atazanawir wiąże się w około 86% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń 100 do 10 000 ng/ml. Atazanawir w podobnym stopniu wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG) i albuminami (odpowiednio 89% i 86%, przy stężeniu 1 000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z podaniem wielokrotnym dawek atazanawiru stosowanego w dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez okres 12 tygodni, atazanawir był wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu.

Metabolizm: badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalone z żółcią w postaci wolnej lub metabolitów glukuronowych. Dodatkowym szlakiem metabolicznym o mniejszym znaczeniu jest N-dealkilacja i hydroliza. W osoczu można określić dwa metabolity atazanawiru o drugorzędnym znaczeniu. *In vitro* nie wykazano aktywności przeciwwirusowej dla żadnego z tych metabolitów.

Eliminacja: po pojedynczej dawce 400 mg atazanawiru znakowanego radioizotopem węgla ^{14}C , 79% i 13% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio z kału i moczu. Lek w niezmienionej postaci stanowi odpowiednio około 20% i 7% podanej dawki w kale i moczu. Po 2 tygodniach podawania dawki 800 mg raz na dobę, średnie wydalenie w moczu leku w niezmienionej postaci wynosiło 7%. U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV (n= 33, połączone badania) średni okres półtrwania w odstępie dawkowania dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosił 12 godzin, po podaniu dawki 300 mg na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę i lekkiego posiłku.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano produkt REYATAZ (bez rytonawiru) po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego) wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne były zmniejszone o 30 do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm takiego działania jest nieznan. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem nie był badany. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub

bez rytonawiru będą zwiększały się u pacjentów z umiarkowaną lub ciężko zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.4).

Płeć i wiek: badania farmakokinetyczne atazanawiru przeprowadzono u 59 zdrowych mężczyzn i kobiet (29 młodych osób, 30 osób w wieku podeszłym). Nie stwierdzono ważnych klinicznie różnic farmakokinetycznych ze względu na wiek lub płeć.

Rasa: populacyjne badania farmakokinetyczne próbek z badań klinicznych fazy II wykazały brak wpływu rasy na farmakokinetykę atazanawiru.

Ciąża:

Dane farmakokinetyczne zebrane u kobiet w ciąży zakażonych HIV, otrzymujących produkt REYATAZ w postaci kapsułek z rytonawirem zebrano w Tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki farmakokinetyczne podawanych po posiłku atazanawiru z rytonawirem u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

	atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg		
Parametr farmakokinetyczny	2. trymestr (n=9)	3. trymestr (n=20)	po porodzie ^a (n=36)
C_{max} ng/ml Średnia geometryczna (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Średnia geometryczna (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Średnia geometryczna (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Stwierdzono, że stężenia maksymalne i AUCs atazanawiru są około 26-40% większe w okresie poporodowym (4-12 tygodni) niż obserwowane wcześniej u niebędących w ciąży pacjentek zakażonych HIV. Minimalne stężenia atazanawiru były około 2-krotnie większe w okresie poporodowym, kiedy porównano je ze stężeniami obserwowanymi wcześniej u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży.

^b C_{min} to stężenie w 24 godziny po podaniu.

Dzieci i młodzież

W badaniach farmakokinetyki atazanawiru u dzieci wykazano zwiększone wchłanianie w porównaniu z dorosłymi. Po przeliczeniu na masę ciała stwierdzono nieznaczną tendencję do większego wydalania u młodszych dzieci. W rezultacie stwierdzono większy wskaźnik rozpiętości stężeń (ang. peak to trough). Oczekuje się, że średnia geometryczna wartości AUC u dzieci po podaniu dawek zalecanych jest podobna do obserwowanej u dorosłych, z większą wartością średniej geometrycznej C_{max} (13-17%) i mniejszą wartością średniej geometrycznej C_{min} (do 30%) niż te średnie u dorosłych. Zmienność parametrów farmakokinetycznych u młodszych dzieci jest większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazano, że zmiany związane z atazanawirem dotyczyły głównie wątroby i obejmowały zwykle minimalne do umiarkowanego zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności enzymów wątrobowych, wakuolizację w komórkach wątrobowych i ich hipertrofię, a jedynie u samic myszy martwicę pojedynczych komórek. Ogólna ekspozycja na atazanawir u myszy (samce), szczurów i psów z zastosowaniem dawek związanych ze zmianami dotyczącymi wątroby była co najmniej równa tej stwierdzanej u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę. U samic myszy ekspozycja na atazanawir w dawkach, które powodowały martwicę pojedynczych komórek była 12 razy większa niż ekspozycja u ludzi, którzy przyjmują 400 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzano nieznaczące do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy, natomiast nie występowało ono u myszy i psów.

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniach włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nie pochodzących z badań klinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkt 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w przypadkach przedawkowania (patrz punkt 4.9).

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, atazanawir zmieniał cyklę płodności przy braku wpływu na kojarzenie i płodność szczurów. Nie stwierdzono działania teratogenne u szczurów lub królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U martwych i umierających ciężarnych królików obserwowano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit po dawkach u ciężarnych samic, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego. W ocenie pre- i postnatalnego rozwoju u szczurów atazanawir powodował przejściowe zmniejszenie masy ciała u potomstwa po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. Ogólna ekspozycja na atazanawir po dawkach, które wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic była co najmniej taka, lub nieco większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę.

Atazanawir nie wykazywał działania genotoksycznego w teście odwrotnych mutacji Ames'a, ale indukował aberracje chromosomalne *in vitro* zarówno przy braku aktywacji jak i podczas aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojąder w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

W długotrwałych badaniach karcynogenności atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano częstsze występowanie łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy wydawała się wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie przejawiających się martwicą pojedynczych komórek i jest oceniana jako bez znaczenia u ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

Atazanawir nasilał zmetnienie bydlęcej rogówki w badaniu *in vitro* podrażnienia gałki ocznej, co wskazuje, że lek może mieć działanie drażniące w razie bezpośredniego kontaktu z okiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsulek:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony

Żelaza tlenek czarny

Żelaza tlenek żółty

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Biały tusz zawierający:
Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonowy wodorotlenek
Glikol propylenowy
Simetikon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HPDE) lub trzy butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z nakrętką z polipropylenu mającą zabezpieczenie przed dziećmi. W każdej butelce znajduje się 30 kapsułek twardych.

Każde tekturowe pudełko zawiera 30 x 1 kapsułek; 5 blisterów po 6 x 1 - blisterów Al/Al podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/008-010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 02 marca 2004

Data przedłużenia pozwolenia: 02 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM (BUTELKA I BLISTRY) I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 100 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko tekturowe (butelka) i etykieta na butelkę (1 butelka): 60 kapsułek twardych

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości. Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/001

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

4. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM (BUTELKA I BLISTRY) I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 150 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko tekturowe (butelka) i etykieta na butelkę (1 butelka): 60 kapsułek twardych

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości. Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/003

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

4. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM (BUTELKA I BLISTRY) I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 200 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko tekturowe (butelka) i etykieta na butelkę (1 butelka): 60 kapsułek twardych

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości. Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/005

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

4. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM (BUTELKA I BLISTRY) I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera laktozę (patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko tekturowe (butelka) i etykieta na butelkę (1 butelka): 30 kapsułek twardych
Opakowanie zewnętrzne na butelkę: (3 butelki): 3 x 30 kapsułek twardych (3 butelki po 30 kapsułek twardych)

Nalepka na butelkę: (3 butelki): 30 kapsułek twardych z opakowania zawierającego 3 butelki

Opakowanie zawierające blistry: 30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości. Przed użyciem należy przeczytać ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

30 kapsulek twardych: EU/1/03/267/008

3 x 30 kapsulek twardych: EU/1/03/267/010

Opakowanie zawierające blister:

30 kapsulek twardych: EU/1/03/267/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 300 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

4. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde atazanawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie ilości wirusów HIV w organizmie przez co wzmacniają układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

REYATAZ nie prowadzi do wyleczenia zakażenia wirusem HIV. Zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV mogą się nadal u Pani/Pana rozwijać. Podczas przyjmowania leku REYATAZ nadal istnieje ryzyko zakażenia wirusem HIV innych osób poprzez kontakty seksualne lub krew. Dlatego konieczne jest zachowywanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu innych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich problemy z wątrobą.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważne jest schorzenie wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli przyjmowany jest którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także *Inne leki i REYATAZ*
 - ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy;

- astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w arytmii); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w bólach głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i (lub) w celu usunięcia niepokoju).
- symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Nie należy przyjmować syldenafile z produktem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w zaburzeniach erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty; należy poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- stwierdzonej cukrzycy;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy;
- przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) zapobiegających ciąży;
- przyjmowaniu omeprazolu lub innych inhibitorów pompy protonowej; lub famotydyny lub innych antagonistów receptora H_2 (stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku);
- zmianach w tkance tłuszczowej. U pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe może występować zmiana rozmieszczenia, nadmierne gromadzenie się lub zanik tkanki tłuszczowej.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ występują kamienie nerkowe. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zaobserwuje któryś z tych objawów, powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie wystąpienia wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

REYATAZ kapsułki może być stosowany u dzieci powyżej 6 lat, ważących co najmniej 15 kg, które są w stanie połknąć kapsułkę (patrz Jak stosować lek REYATAZ).

Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący dziecko.

Inne leki i REYATAZ

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Istnieją inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV;
- boceprewiru (stosowanego w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sylденаfilu, wardenafilu lub tadalafilu [stosowanego w leczeniu impotencji (zaburzeniach erekcji)];
- jeśli pacjentka stosuje doustny środek antykoncepcyjny („pigułkę”) razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że stosuje go zgodnie z zaleceniem lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających, blokerów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca;
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- newirapiny i efawirenu (stosowanych w leczeniu HIV);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyne, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- warfaryny (leku przeciwzakrzepowego);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne jest, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutikazon czy budesonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne jest, aby przyjmować REYATAZ z pożywieniem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłoniąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o zaistniałej lub planowanej ciąży. Należy także powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W

celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko powstania oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawanego raz na dobę (mg)	Dawka Rytonawiru* podawanego raz na dobę (mg)
od 15 do 20	150	100
od 20 do 40	200	100
co najmniej 40	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub płyn doustny.		

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 6 lat lub ważących mniej niż 15 kg.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pożywieniem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej ilości kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pożywieniem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Decyzja o przerwaniu stosowania leku REYATAZ powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Pacjenci leczeni lekiem REYATAZ zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą występować u 1 na 10 osób):

- bóle głowy;
- zażółcenie twardówki (żółtaczka objawiająca się zażółceniem gałek ocznych);
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) oczu);
- wysypka;
- zespół lipodystrofii (zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej), zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt częste (mogą występować u 1 na 100 osób):

- *torsades de pointes* (zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca);
- obwodowe zaburzenie układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- cukrzyca (nieprawidłowe stężenie cukru we krwi);
- hiperglikemia (wysokie stężenia cukru we krwi);
- astenia (niezwykłe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (zmniejszenie apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, niepokój, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary nocne;
- omdlenia (zasłabnięcia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- zapalenie wątroby;
- pokrzywka (swędząca wysypka), łysienie (niezwykłe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- kamica nerkowa (tworzenie się kamieni nerkowych), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);
- ciężkie wysypki skórne (reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, wysoką temperaturę, zwiększone enzymy wątrobowe obserwowane w testach krwi, zwiększenie liczby określonego rodzaju białych krwinek [eozynofilia] i (lub) powiększenie węzłów chłonnych (patrz punkt 2).
- zaburzenia w obrębie woreczka żółciowego (kamienie żółciowe i zapalenie woreczka żółciowego);

Rzadkie (mogą występować u 1 na 1000 osób):

- wydłużenie odstępu QTc (nieregularne bicie serca);
- zaburzenia chodu (nienormalny sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna), kołatanie serca (szybkie lub nieregularne uderzenia serca);
- powiększenie wątroby i śledziony;

- wysypka pęcherzykowo-grudkowa (widoczne nagromadzenie płynu pod skórą), wyprysk (wysypka skórna), rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- zespół Stevensa-Johnsona (reakcje alergiczne obejmujące ciężką wysypkę skórą, wysoką temperaturę oraz powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2);
- miopatia (ból mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Osoby chore na hemofilię typu A lub B mogą zauważyć większą skłonność do krwawień.

U osób stosujących inhibitory proteazy opisywano zwiększenie stężenia cukru we krwi i rozwój bądź nasilenie cukrzycy. Pojawiły się także doniesienia o zaburzeniach pracy serca u pacjentów dorosłych i dzieci stosujących lek REYATAZ.

U niektórych pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe obserwowano zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej w organizmie. Może to dotyczyć zwiększenia ilości tłuszczu na górnej stronie pleców i szyi („kark bawoli”), piersiach i brzuchu („brzuszek”). Może wystąpić także utrata tłuszczu na nogach, ramionach i twarzy. Przyczyna i odległe skutki takich zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 100 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktozę jednowodną i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, simetikon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 100 mg zawiera 100 mg atazanawiru.

Nieprzezroczyste, białe-niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym i niebieskim tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 100 mg”, na drugiej połowie nadruk „3623”.

REYATAZ 100 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsulek.

REYATAZ 100 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsulek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

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

Portugal

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde atazanawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie ilości wirusów HIV w organizmie przez co wzmacniają układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

REYATAZ nie prowadzi do wyleczenia zakażenia wirusem HIV. Zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV mogą się nadal u Pani/Pana rozwijać. Podczas przyjmowania leku REYATAZ nadal istnieje ryzyko zakażenia wirusem HIV innych osób poprzez kontakty seksualne lub krew. Dlatego konieczne jest zachowywanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu innych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich problemy z wątrobą.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważne jest schorzenie wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli przyjmowany jest którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także *Inne leki i REYATAZ*
 - ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy;

- astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w arytmii); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w bólach głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i (lub) w celu usunięcia niepokoju).
- symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Nie należy przyjmować syldenafile z produktem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w zaburzeniach erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty; należy poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- stwierdzonej cukrzycy;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy;
- przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) zapobiegających ciąży;
- przyjmowaniu omeprazolu lub innych inhibitorów pompy protonowej; lub famotydyny lub innych antagonistów receptora H₂ (stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku);
- zmianach w tkance tłuszczowej. U pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe może występować zmiana rozmieszczenia, nadmierne gromadzenie się lub zanik tkanki tłuszczowej.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ występują kamienie nerkowe. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zaobserwuje któryś z tych objawów, powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie wystąpienia wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

REYATAZ kapsułki może być stosowany u dzieci powyżej 6 lat, ważących co najmniej 15 kg, które są w stanie połknąć kapsułkę (patrz Jak stosować lek REYATAZ).

Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący dziecka.

Inne leki i REYATAZ

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Istnieją inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV;
- boceprewiru (stosowanego w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sylденаfilu, wardenafilu lub tadalafilu [stosowanego w leczeniu impotencji (zaburzeniach erekcji)];
- jeśli pacjentka stosuje doustny środek antykoncepcyjny („pigułkę”) razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że stosuje go zgodnie z zaleceniem lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających, blokerów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca;
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- newirapiny i efawirenu (stosowanych w leczeniu HIV);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- warfaryny (leku przeciwzakrzepowego);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne jest, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutikazon czy budesonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne jest, aby przyjmować REYATAZ z pożywieniem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłonać lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o zaistniałej lub planowanej ciąży. Należy także powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W

celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko powstania oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawanego raz na dobę (mg)	Dawka Rytonawiru* podawanego raz na dobę (mg)
od 15 do 20	150	100
od 20 do 40	200	100
co najmniej 40	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub płyn doustny.		

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 6 lat lub ważących mniej niż 15 kg.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pożywieniem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsulek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej ilości kapsulek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pożywieniem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Decyzja o przerwaniu stosowania leku REYATAZ powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Pacjenci leczeni lekiem REYATAZ zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą występować u 1 na 10 osób):

- bóle głowy;
- zażółcenie twardówki (żółtaczka objawiająca się zażółceniem gałek ocznych);
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) oczu);
- wysypka;
- zespół lipodystrofii (zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej), zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt częste (mogą występować u 1 na 100 osób):

- *torsades de pointes* (zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca);
- obwodowe zaburzenie układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- cukrzyca (nieprawidłowe stężenie cukru we krwi);
- hiperglikemia (wysokie stężenia cukru we krwi);
- astenia (niezwykłe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (zmniejszenie apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, niepokój, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary nocne;
- omdlenia (zasłabnięcia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- zapalenie wątroby;
- pokrzywka (swędząca wysypka), łysienie (niezwykłe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- kamica nerkowa (tworzenie się kamieni nerkowych), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);
- ciężkie wysypki skórne (reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, wysoką temperaturę, zwiększone enzymy wątrobowe obserwowane w testach krwi, zwiększenie liczby określonego rodzaju białych krwinek [eozynofilia] i (lub) powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2).
- zaburzenia w obrębie woreczka żółciowego (kamienie żółciowe i zapalenie woreczka żółciowego);

Rzadkie (mogą występować u 1 na 1000 osób):

- wydłużenie odstępu QTc (nieregularne bicie serca);
- zaburzenia chodu (nienormalny sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna), kołatanie serca (szybkie lub nieregularne uderzenia serca);
- powiększenie wątroby i śledziony;

- wysypka pęcherzykowo-grudkowa (widoczne nagromadzenie płynu pod skórą), wyprysk (wysypka skórna), rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- zespół Stevensa-Johnsona (reakcje alergiczne obejmujące ciężką wysypkę skórą, wysoką temperaturę oraz powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2);
- miopatia (ból mięśni, twardość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Osoby chore na hemofilię typu A lub B mogą zauważyć większą skłonność do krwawień.

U osób stosujących inhibitory proteazy opisywano zwiększenie stężenia cukru we krwi i rozwój bądź nasilenie cukrzycy. Pojawiły się także doniesienia o zaburzeniach pracy serca u pacjentów dorosłych i dzieci stosujących lek REYATAZ.

U niektórych pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe obserwowano zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej w organizmie. Może to dotyczyć zwiększenia ilości tłuszczu na górnej stronie pleców i szyi („kark bawoli”), piersiach i brzuchu („brzuszek”). Może wystąpić także utrata tłuszczu na nogach, ramionach i twarzy. Przyczyna i odległe skutki takich zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 150 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktozę jednowodną i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, simetikon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 150 mg zawiera 150 mg atazanawiru.

Nieprzezroczyste, niebiesko-jasnoniebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym i niebieskim tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 150 mg”, na drugiej połowie nadruk „3624”.

REYATAZ 150 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsulek.

REYATAZ 150 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsulek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

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

Portugal

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde atazanawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie ilości wirusów HIV w organizmie przez co wzmacniają układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

REYATAZ nie prowadzi do wyleczenia zakażenia wirusem HIV. Zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV mogą się nadal u Pani/Pana rozwijać. Podczas przyjmowania leku REYATAZ nadal istnieje ryzyko zakażenia wirusem HIV innych osób poprzez kontakty seksualne lub krew. Dlatego konieczne jest zachowywanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu innych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich problemy z wątrobą.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważne jest schorzenie wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli przyjmowany jest którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także *Inne leki i REYATAZ*
 - ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy;

- astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w arytmii); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w bólach głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i (lub) w celu usunięcia niepokoju).
- symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Nie należy przyjmować syldenafile z produktem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w zaburzeniach erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty; należy poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- stwierdzonej cukrzycy;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy;
- przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) zapobiegających ciąży;
- przyjmowaniu omeprazolu lub innych inhibitorów pompy protonowej; lub famotydyny lub innych antagonistów receptora H_2 (stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku);
- zmianach w tkance tłuszczowej. U pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe może występować zmiana rozmieszczenia, nadmierne gromadzenie się lub zanik tkanki tłuszczowej.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ występują kamienie nerkowe. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zaobserwuje któryś z tych objawów, powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie wystąpienia wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

REYATAZ kapsułki może być stosowany u dzieci powyżej 6 lat, ważących co najmniej 15 kg, które są w stanie połknąć kapsułkę (patrz Jak stosować lek REYATAZ).

Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący dziecko.

Inne leki i REYATAZ

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Istnieją inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV;
- boceprewiru (stosowanego w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sylденаfilu, wardenafilu lub tadalafilu [stosowanego w leczeniu impotencji (zaburzeniach erekcji)];
- jeśli pacjentka stosuje doustny środek antykoncepcyjny („pigułkę”) razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że stosuje go zgodnie z zaleceniem lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających, blokerów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca;
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- newirapiny i efawirenu (stosowanych w leczeniu HIV);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyne, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- warfaryny (leku przeciwzakrzepowego);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne jest, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutikazon czy budesonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne jest, aby przyjmować REYATAZ z pożywieniem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłonać lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o zaistniałej lub planowanej ciąży. Należy także powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W

celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko powstania oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawanego raz na dobę (mg)	Dawka Rytonawiru* podawanego raz na dobę (mg)
od 15 do 20	150	100
od 20 do 40	200	100
co najmniej 40	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub płyn doustny.		

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 6 lat lub ważących mniej niż 15 kg.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pożywieniem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej ilości kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pożywieniem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Decyzja o przerwaniu stosowania leku REYATAZ powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Pacjenci leczeni lekiem REYATAZ zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą występować u 1 na 10 osób):

- bóle głowy;
- zażółcenie twardówki (żółtaczka objawiająca się zażółceniem gałek ocznych);
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) oczu);
- wysypka;
- zespół lipodystrofii (zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej), zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt częste (mogą występować u 1 na 100 osób):

- *torsades de pointes* (zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca);
- obwodowe zaburzenie układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- cukrzyca (nieprawidłowe stężenie cukru we krwi);
- hiperglikemia (wysokie stężenia cukru we krwi);
- astenia (niezwykłe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (zmniejszenie apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, niepokój, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary nocne;
- omdlenia (zasłabnięcia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- zapalenie wątroby;
- pokrzywka (swędząca wysypka), łysienie (niezwykłe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- kamica nerkowa (tworzenie się kamieni nerkowych), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);
- ciężkie wysypki skórne (reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, wysoką temperaturę, zwiększone enzymy wątrobowe obserwowane w testach krwi, zwiększenie liczby określonego rodzaju białych krwinek [eozynofilia] i (lub) powiększenie węzłów chłonnych (patrz punkt 2).
- zaburzenia w obrębie woreczka żółciowego (kamienie żółciowe i zapalenie woreczka żółciowego);

Rzadkie (mogą występować u 1 na 1000 osób):

- wydłużenie odstępu QTc (nieregularne bicie serca);
- zaburzenia chodu (nienormalny sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna), kołatanie serca (szybkie lub nieregularne uderzenia serca);
- powiększenie wątroby i śledziony;

- wysypka pęcherzykowo-grudkowa (widoczne nagromadzenie płynu pod skórą), wyprysk (wysypka skórna), rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- zespół Stevensa-Johnsona (reakcje alergiczne obejmujące ciężką wysypkę skórą, wysoką temperaturę oraz powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2);
- miopatia (ból mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Osoby chore na hemofilię typu A lub B mogą zauważyć większą skłonność do krwawień.

U osób stosujących inhibitory proteazy opisywano zwiększenie stężenia cukru we krwi i rozwój bądź nasilenie cukrzycy. Pojawiły się także doniesienia o zaburzeniach pracy serca u pacjentów dorosłych i dzieci stosujących lek REYATAZ.

U niektórych pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe obserwowano zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej w organizmie. Może to dotyczyć zwiększenia ilości tłuszczu na górnej stronie pleców i szyi („kark bawoli”), piersiach i brzuchu („brzuszek”). Może wystąpić także utrata tłuszczu na nogach, ramionach i twarzy. Przyczyna i odległe skutki takich zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 200 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktozę jednowodną i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, simetikon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 200 mg zawiera 200 mg atazanawiru.

Nieprzezroczyste, niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 200 mg”, na drugiej połowie nadruk „3631”.

REYATAZ 200 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsulek.

REYATAZ 200 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsulek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

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

Portugal

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde atazanawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie ilości wirusów HIV w organizmie przez co wzmacniają układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

REYATAZ nie prowadzi do wyleczenia zakażenia wirusem HIV. Zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV mogą się nadal u Pani/Pana rozwijać. Podczas przyjmowania leku REYATAZ nadal istnieje ryzyko zakażenia wirusem HIV innych osób poprzez kontakty seksualne lub krew. Dlatego konieczne jest zachowywanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu innych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich problemy z wątrobą.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważne jest schorzenie wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli przyjmowany jest którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także *Inne leki i REYATAZ*
 - ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy;

- astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w arytmii); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w bólach głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i (lub) w celu usunięcia niepokoju).
- symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Nie należy przyjmować syldenafile z produktem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w zaburzeniach erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty; należy poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- stwierdzonej cukrzycy;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy;
- przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) zapobiegających ciąży;
- przyjmowaniu omeprazolu lub innych inhibitorów pompy protonowej; lub famotydyny lub innych antagonistów receptora H₂ (stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku);
- zmianach w tkance tłuszczowej. U pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe może występować zmiana rozmieszczenia, nadmierne gromadzenie się lub zanik tkanki tłuszczowej.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ występują kamienie nerkowe. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zaobserwuje któryś z tych objawów, powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie wystąpienia wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

REYATAZ kapsułki może być stosowany u dzieci powyżej 6 lat, ważących co najmniej 15 kg, które są w stanie połknąć kapsułkę (patrz Jak stosować lek REYATAZ).

Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący dziecka.

Inne leki i REYATAZ

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Istnieją inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV;
- boceprewiru (stosowanego w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sylденаfilu, wardenafilu lub tadalafilu [stosowanego w leczeniu impotencji (zaburzeniach erekcji)];
- jeśli pacjentka stosuje doustny środek antykoncepcyjny („pigułkę”) razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że stosuje go zgodnie z zaleceniem lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających, blokerów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca;
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- newirapiny i efawirenu (stosowanych w leczeniu HIV);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyne, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- warfaryny (leku przeciwzakrzepowego);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne jest, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutikazon czy budesonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne jest, aby przyjmować REYATAZ z pożywieniem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłonać lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o zaistniałej lub planowanej ciąży. Należy także powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W

celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko powstania oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawanego raz na dobę (mg)	Dawka Rytonawiru* podawanego raz na dobę (mg)
od 15 do 20	150	100
od 20 do 40	200	100
co najmniej 40	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub płyn doustny.		

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 6 lat lub ważących mniej niż 15 kg.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pożywieniem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej ilości kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pożywieniem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Decyzja o przerwaniu stosowania leku REYATAZ powinna być skonsultowana z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

Pacjenci leczeni lekiem REYATAZ zgłaszali następujące działania niepożądane:

Częste (mogą występować u 1 na 10 osób):

- bóle głowy;
- zażółcenie twardówki (żółtaczka objawiająca się zażółceniem gałek ocznych);
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) oczu);
- wysypka;
- zespół lipodystrofii (zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej), zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt częste (mogą występować u 1 na 100 osób):

- *torsades de pointes* (zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca);
- obwodowe zaburzenie układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- cukrzyca (nieprawidłowe stężenie cukru we krwi);
- hiperglikemia (wysokie stężenia cukru we krwi);
- astenia (niezwykłe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (zmniejszenie apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, niepokój, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary nocne;
- omdlenia (zasłabnięcia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- zapalenie wątroby;
- pokrzywka (swędząca wysypka), łysienie (niezwykłe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- kamica nerkowa (tworzenie się kamieni nerkowych), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);
- ciężkie wysypki skórne (reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, wysoką temperaturę, zwiększone enzymy wątrobowe obserwowane w testach krwi, zwiększenie liczby określonego rodzaju białych krwinek [eozynofilia] i (lub) powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2).
- zaburzenia w obrębie woreczka żółciowego (kamienie żółciowe i zapalenie woreczka żółciowego);

Rzadkie (mogą występować u 1 na 1000 osób):

- wydłużenie odstępu QTc (nieregularne bicie serca);
- zaburzenia chodu (nienormalny sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna), kołatanie serca (szybkie lub nieregularne uderzenia serca);
- powiększenie wątroby i śledziony;

- wysypka pęcherzykowo-grudkowa (widoczne nagromadzenie płynu pod skórą), wyprysk (wysypka skórna), rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- zespół Stevensa-Johnsona (reakcje alergiczne obejmujące ciężką wysypkę skórą, wysoką temperaturę oraz powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2);
- miopatia (ból mięśni, twardość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Osoby chore na hemofilię typu A lub B mogą zauważyć większą skłonność do krwawień.

U osób stosujących inhibitory proteazy opisywano zwiększenie stężenia cukru we krwi i rozwój bądź nasilenie cukrzycy. Pojawiły się także doniesienia o zaburzeniach pracy serca u pacjentów dorosłych i dzieci stosujących lek REYATAZ.

U niektórych pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe obserwowano zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej w organizmie. Może to dotyczyć zwiększenia ilości tłuszczu na górnej stronie pleców i szyi („kark bawoli”), piersiach i brzuchu („brzuszek”). Może wystąpić także utrata tłuszczu na nogach, ramionach i twarzy. Przyczyna i odległe skutki takich zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktozę jednowodną i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, simetikon, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek żółty, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 300 mg zawiera 300 mg atazanawiru.

Nieprzezroczyste, czerwono-niebieskie kapsułki z nadrukiem wykonanym białym tuszem. Na jednej połowie nadruk „BMS 300 mg”, na drugiej połowie nadruk „3622”.

REYATAZ 300 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 30 kapsulek. W pudełku znajduje się jedna lub trzy butelki po 30 kapsulek twardych.

REYATAZ 300 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 30 kapsulek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

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

Portugal

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>