

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Teva, 150 mg, kapsułki, twarde  
Atazanavir Teva, 200 mg, kapsułki, twarde  
Atazanavir Teva, 300 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera atazanawiru siarczan odpowiadający 150 mg, 200 mg, 300 mg atazanawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka 150 mg zawiera 67,2 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 200 mg zawiera 89,6 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 300 mg zawiera 134,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Atazanavir Teva, 150 mg, kapsułki twarde to nieprzezroczyste kapsułki w rozmiarze 1, długości całkowitej  $19,4 \pm 0,3$  mm, z ciemnoniebieskim wieczkiem oraz czarnym oznakowaniem 150 na jasnoniebieskim korpusie kapsułki. Zawartość kapsułki to jasnożółty proszek.

Atazanavir Teva, 200 mg, kapsułki twarde to nieprzezroczyste kapsułki w rozmiarze 0, długości całkowitej  $21,7 \pm 0,3$  mm, z niebieskim wieczkiem oraz czarnym oznakowaniem 200 na niebieskim korpusie kapsułki. Zawartość kapsułki to jasnożółty proszek.

Atazanavir Teva, 300 mg, kapsułki twarde to nieprzezroczyste kapsułki w rozmiarze 00, długości całkowitej  $23,3 \pm 0,3$  mm, z czerwonym wieczkiem oraz czarnym oznakowaniem 300 na niebieskim korpusie kapsułki. Zawartość kapsułki to jasnożółty proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Atazanavir Teva 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 (patrz punkt 4.2).

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 ( $\geq 4$  mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)).

Wybór produktu Atazanavir Teva 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

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażenia HIV.

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu Atazanavir Teva kapsułki wynosi 300 mg, raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg, raz na dobę i z posiłkiem. Rytanawir jest stosowany jako środek przyspieszający farmakokinetykę atazanawiru (patrz punkty 4.5 i 5.1). (Patrz również punkt 4.4. Wycofanie rytonawiru tylko w ściśle określonych warunkach).

*Dzieci i młodzież (od 6 do 18 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg)* U dzieci dawkę produktu Atazanavir Teva kapsułki ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu Atazanavir Teva muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

**Tabela 1.: Dawka produktu Atazanavir Teva kapsułki z rytonawirem u dzieci i młodzieży (od 6 do 18 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg)**

Masa ciała (kg)	Jednorazowa dawka dobowa Atazanavir Teva	Jednorazowa dawka dobowa rytonawiru <sup>a</sup>
od 15 do mniej niż 35	200 mg	100 mg
co najmniej 35	300 mg	100

<sup>a</sup> Rytanawir w postaci kapsułek, tabletek lub roztworu do picia.

*Dzieci (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg):*  
Dla dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg dostępny jest atazanavir w postaci proszku doustnego (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla atazanavir proszek doustny). Zaleca się zmianę leczenia z atazanawir w postaci proszku doustnego na produkt Atazanavir Teva w postaci kapsułek, gdy tylko pacjenci będą w stanie stale połykać kapsułki.

Zamiana postaci produktu leczniczego może wymagać zmiany dawki. Należy zapoznać się z tabelą dawkowania danej postaci produktu leczniczego (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego atazanavir proszek doustny).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania. U pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu Atazanavir Teva i rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Atazanavir Teva z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Atazanavir Teva z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produktu Atazanavir Teva nie wolno stosować u

pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

W przypadku wycofania rytonawiru z pierwotnie zalecanego schematu leczenia wzmocnionego rytonawirem (patrz punkt 4.4), można kontynuować leczenie niewzmocnionym produktem Atazanavir Teva u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby w dawce 400 mg i u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w zmniejszonej dawce 300 mg raz na dobę z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Nie wolno stosować niewzmocnionego produktu Atazanavir Teva u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### *Ciąża i okres poporodowy*

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

Atazanavir Teva 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 osłabione z powodu oporności na leki. Ponieważ dostępne dane są ograniczone oraz ze względu na zmienność osobniczą u pacjentek w 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. fumaran tenofowiru dyzoproksylu lub antagoniści receptora H<sub>2</sub>).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie fumaranu tenofowiru dyzoproksylu lub antagoniści receptora H<sub>2</sub>, można rozważyć zwiększenie dawki produktu Atazanavir Teva 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 Atazanavir Teva z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno fumaran tenofowiru dyzoproksylu, jak i antagonistę receptora H<sub>2</sub>.

(Patrz również punkt 4.4. Wycofanie rytonawiru tylko w ściśle określonych warunkach).

W okresie poporodowym:

Po możliwym zmniejszeniu ekspozycji na atazanawir w drugim i trzecim trymestrze, ekspozycja na atazanawir może zwiększyć się w ciągu dwóch pierwszych miesięcy po porodzie (patrz punkt 5.2). Dlatego pacjentki po porodzie należy ściśle obserwować 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).

#### *Dzieci (w wieku poniżej 3 miesięcy)*

Produktu Atazanavir Teva nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ze względów bezpieczeństwa, uwzględniających zwłaszcza ryzyko żółtaczki jąder podkomorowych mózgu.

**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.

Atazanavir jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2.). Atazanavir z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Skojarzone stosowanie z symwastatyną lub lowastatyną (patrz punkt 4.5).

Stosowanie w połączeniu z ryfampicyną m (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z inhibitorem PDE5, sydenafilu, tylko w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Skojarzone stosowanie sydenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

Skojarzone stosowanie z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. kwetiapina, 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).

Skojarzone stosowanie z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Skojarzone stosowanie produktu atazanawiru 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 produktami leczniczymi 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 punkty 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru nie zostało ustalone u pacjentów z poważnymi schorzeniami wątroby. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, 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 atazanawir (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z atazanawirem 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 przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) atazanawir powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy atazanawir 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 punkty 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 wznawiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

W badaniach klinicznych wykazano, że atazanawir (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje powstanie zaburzeń lipidowych (dyslipidemia) w mniejszym stopniu niż porównywane leki.

#### Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących atazanawir 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 atazanawir, 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 atazanawir 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 produktów leczniczych i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Wycofanie rytonawiru tylko w ściśle określonych warunkach

Zalecanym leczeniem standardowym jest podawanie atazanawiru wzmocnionego rytonawirem, co zapewnia optymalne parametry farmakokinetyczne i optymalny poziom supresji wirusologicznej.

Nie zaleca się wycofania rytonawiru ze wzmocnionego schematu dawkowania atazanawirem, można to jednak rozważyć u dorosłych pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę podczas posiłków, jedynie gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki łącznie:

- brak wcześniejszego niepowodzenia wirusologicznego
- niewykrywalny poziom wirerii podczas ostatnich 6 miesięcy stosowania aktualnego schematu leczenia
- szczepa wirusowe bez mutacji związanych z opornością wirusa HIV (RAM) na aktualny

schemat leczenia.

Nie należy rozważać podawania atazanawiru bez rytonawiru u pacjentów leczonych według schematu podstawowego z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu ani z innymi równocześnie stosowanymi lekami, które zmniejszają biodostępność atazanawiru (patrz punkt 4.5 W przypadku wycofania rytonawiru z zalecanego schematu leczenia wzmocnionym atazanawirem), lub jeśli istnieje podejrzenie, że pacjent nie będzie przestrzegać zaleceń terapeutycznych.

Nie należy stosować atazanawiru bez rytonawiru u pacjentek w ciąży, ponieważ może to doprowadzić do suboptymalnej ekspozycji na leki, co może mieć szczególnie istotne znaczenie dla zakażenia u matki i jego wertykalnej transmisji.

#### Kamica żółciowa

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie kamicy żółciowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy żółciowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie kamicy nerkowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy z nich wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Niekiedy kamica nerkowa była związana z ostrym zaburzeniem czynności nerek lub niewydolnością nerek. 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. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i zdarzenia te mogą się ujawnić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym 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 atazanawirem mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od małego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych, 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 stosowanie atazanawiru.

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 atazanawiru, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia atazanawirem.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie atazanawiru z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie atazanawiru 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 atazanawiru z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkty 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 atazanawir. Jednoczesne stosowanie atazanawiru 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 atazanawiru z rytonawirem nie jest zalecane, chyba że ocena korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu.

U większości pacjentów należy spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na worykonazol i atazanawir. U niewielkiej liczby pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19, należy spodziewać się znacznego zwiększenia ekspozycji na worykonazol (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru/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 atazanawiru może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i atazanawiru 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 atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej porównywalnych z 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu atazanawiru z hormonalnymi środkami

antykonceptyjnymi lub doustnymi środkami antykonceptyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat lub noretynodron i dlatego należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

### Dzieci i młodzież

#### *Bezpieczeństwo*

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci i młodzieży 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), atazanawir 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/rytonawir nie jest skuteczny wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność.

### Substancje pomocnicze

#### *Laktoza*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W przypadku skojarzonego stosowania atazanawiru 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 atazanawirem i rytonawirem.

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie atazanawiru z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks 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 oraz innymi produktami leczniczymi (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 zalecanym sposobem stosowania tego produktu (patrz punkt 4.4).

Jeżeli uzasadnione medycznie jest wycofanie rytonawiru w ściśle określonych warunkach (patrz punkt 4.4), należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje atazanawiru, które mogą być inne pod nieobecność rytonawiru (patrz informacje w tabeli 2 poniżej).

**Tabela 2: Interakcje między produktem Atazanavir Teva i innymi produktami leczniczymi**

<b>Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE</b>		



<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania atazanawir/rytonawir z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
<b>Rytonawir 100 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę). Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C <sub>min</sub> : ↑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 wspomaganie farmakokinetyki atazanawiru.
<b>Indynawir</b>	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		
<b>Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę</b> (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 tych produktów leczniczych i atazanawiru nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te produkty lecznicze.
<b>Abakawir</b>	Skojarzone podawanie abakawiru i atazanawiru z nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
<b>Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/ stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)  Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo)  Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↔3% (↓39%)	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po atazanawirze przyjętym z posiłkiem. Jednoczesne podawanie stawudyny z atazanawirem nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.

	<p>↑73%)</p> <p>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.</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.</p>	
<p><b>Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru, kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszył stężenia dydanozyny.</p>	
<p><b>Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę).</p> <p>Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.</p>	<p>Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumanem dyzoproksylu tenofowiru 300 mg (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33).</p> <p>Skuteczność produktu atazanawir/rytonawir w skojarzeniu z fumanem tenofowirudyzoproksylu 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</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z fumanem tenofowiru dyzoproksylu zaleca się podawanie 300 mg atazanawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i fumanem tenofowiru dyzoproksylu w dawce 300 mg (wszystkie w postaci pojedynczych dawek podawanych z posiłkiem).</p>

	atazanawirem i fumaranem tenofowiru dyzoproksylu jest nieznanym.	
<b>Fumaran dyzoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Fumaran dyzoproksylu tenofowiru AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C <sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran dyzoproksylu tenofowiru C <sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle kontrolować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu, w tym zaburzeniami nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
<b>Efawirenz 600 mg raz na dobę</b> (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 <sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenz z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>Efawirenz 600 mg raz na dobę</b> (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 <sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) ** Atazanawir C <sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) ** * Kiedy porównano produkt atazanawir 300 mg /rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C <sub>min</sub> dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	
<b>Newirapina 200 mg dwa razy na dobę</b> (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 <sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C <sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)  Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanawir C <sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)*	Skojarzone podawanie newirapiny i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

	* Kiedy porównano atazanawir 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.	
<i>Inhibitory integrazy</i>		
<b>Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę</b> (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 raltegrawiru.
<i>Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C</i>		
<b>Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę</b> (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 zmniejszonym mianem wirusa oraz zakażonych szczepem wirusa HIV, który nie wydaje się oporny na schemat leczenia HIV. Uzasadnione jest zwiększenie kontroli klinicznej i laboratoryjnej hamowania wirusa HIV.
<b>ANTYBIOTYKI</b>		

<p><b>Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę).</p>	<p>Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Klarytromycyna C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Klarytromycyna C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klarytromycyna  14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH klarytromycyna C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klarytromycyna C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Atazanawir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Atazanawir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny.  Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.</p>	<p>Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania atazanawiru z klarytromycyną.</p>
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
<p><b>Ketokonazol 200 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę).</p>	<p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.</p>	<p>Ketokonazol i itraconazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem.  Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (&gt;200 mg/dobę).</p>
<p><b>Itrakonazol</b></p>	<p>Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4  Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomnianych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że atazanawir/ rytonawir zwiększa stężenia ketokonazolu lub itraconazolu.</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego stosowania worykonazolu i atazanawiru z rytonawirem, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie z worykonazolu (patrz punkt 4.4).</p>
<p><b>Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 300 mg /rytonawir 100 mg raz na dobę)</p> <p>Osoby z co najmniej</p>	<p>Worykonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%)  Worykonazol C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%)  Worykonazol C<sub>min</sub> ↓39 (↓49% ↓28%)</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego stosowania worykonazolu i atazanawiru z rytonawirem, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie z worykonazolu (patrz punkt 4.4).</p> <p>Gdy wymagane jest leczenie</p>

<p>jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19</p>	<p>Atazanawir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)  Atazanawir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%)  Atazanawir C<sub>min</sub> ↓20 % (↓28% ↓10%)</p> <p>Rytonawir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)  Rytonawir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%)  Rytonawir C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>U większości pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 należy spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na worykonazol i atazanawir.</p>	<p>worykonazolem, należy wykonać badanie genotypu pacjenta pod kątem CYP2C19, jeśli to możliwe.</p> <p>Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy postępować zgodnie z następującymi zaleceniami odpowiednio do statusu CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 zalecane jest ścisłe monitorowanie kliniczne utraty skuteczności zarówno worykonazolu (objawy kliniczne) jak i atazanawiru (odpowiedź wirusologiczna).</li> <li>- u pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19 zalecane jest ścisłe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne działań niepożądanych związanych ze stosowaniem worykonazolu.</li> </ul>
<p><b>Worykonazol 50 mg dwa razy na dobę</b>  (atazanawir 300 mg/ rytonawir 100 mg raz na dobę)  Osoby bez funkcjonalnego allelu CYP2C19.</p>	<p>Worykonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)  Worykonazol C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%)  Worykonazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanawir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)  Atazanawir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atazanawir C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Rytonawir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)  Rytonawir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)  Rytonawir C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>U niewielkiej liczby pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19, należy spodziewać się znacznego zwiększenia ekspozycji na worykonazol.</p>	<p>Jeśli badanie genotypu nie jest możliwe, należy prowadzić pełne monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.</p>
<p><b>Flukonazol 200 mg raz na dobę</b>  (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu atazanawir/ rytonawir z flukonazolem.</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawkowania dla flukonazolu i atazanawiru.</p>
<p><b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b></p>		

<p><b>Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu</b></p> <p>(atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%)**</p> <p>Ryfabutyna C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **</p> <p>Ryfabutyna C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** 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%).</p> <p>We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.</p>	<p>W czasie podawania atazanawiru, zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwane wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się zwiększyć kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i apalenia błony z 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 atazanawiru.</p>
<p><b>Ryfampicyna</b></p>	<p>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 atazanawiru lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i atazanawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p><b>LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE</b></p>		
<p><b>Kwetiapina</b></p>	<p>Ze względu na hamowanie CYP3A4 przez atazanawir, należy spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.</p>	<p>Jednoczesne przyjmowanie kwetiapiny z atazanawirem jest przeciwwskazane, gdyż atazanawir może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem kwetiapiny. Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu mogą prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).</p>

<b>LEKI ZOBOJETNIAJĄCE</b>		
<i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>		
<b>Bez Fumaranu tenofowiru dyzoproksylu</b>		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę.		<b>Dla pacjentów nieprzyjmujących fumaranu tenofowiru dyzoproksylu</b> atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H <sub>2</sub> w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H <sub>2</sub> (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki atazanawiru/rytonawiru z 300 mg/100 mg do 400 mg/100mg.
<b>Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru/rytonawiru 400 mg/100 mg raz na dobę		
<b>Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Z Fumaranem tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę</b>		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących atazanawir/rytonawir w zalecanej dawce 300/100 mg raz na dobę.		<b>Dla pacjentów przyjmujących fumaran tenofowiru dyzoproksylu</b> jeśli atazanawir/rytonawir podawane są jednocześnie z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu oraz antagonistą receptora H <sub>2</sub> zaleca się zwiększenie atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
<b>Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanawir C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących atazanawir/rytonawir w zwiększonej dawce 400/100 mg raz na dobę.		
<b>Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę</b>	Atazanawir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10%	



	<p>↑15%)*</p> <p>* 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 bez fumaranu tenofowiru dyzoproksylu, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%.</p> <p>Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu antagonistów receptora H<sub>2</sub></p>	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
<p><b>Omeprazol 40 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu</p> <p>Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)</p> <p>Atazanawir C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%)</p> <p>Atazanawir C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).</p>
<p><b>Omeprazol 20 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu</p> <p>Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) *</p> <p>Atazanawir C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) *</p> <p>Atazanawir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę zmniejszenie wartości AUC, C<sub>max</sub> i C<sub>min</sub> nie było osłabione, gdy zwiększona dawka atazanawir/rytonawir (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Choć tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na</p>	

	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.	
<i>Leki zobojętniające</i>		
<b>Leki zobojętniające i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące</b>	Stosowanie atazanawiru wraz z lekami zobojętniającymi, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	Atazanawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW <math>\alpha</math>1-ADRENERGICZNYCH</b>		
<b>Alfuzosyna</b>	Może zwiększać stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i/lub rytonawir.	Skojarzone stosowanie alfuzosyny z atazanawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWPADACZKOWE</b>		
<b>Warfaryna</b>	Jednoczesne stosowanie atazanawiru może zwiększać lub zmniejszyć stężenia warfaryny.	Zaleca się uważne monitorowanie INR (International Normalised Ratio) podczas leczenia atazanawirem szczególnie w czasie rozpoczynania leczenia.
<b>LEKI PRZECIWPADACZKOWE</b>		
<b>Karbamazepina</b>	Atazanawir może zwiększać stężenia karbamazepiny w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Ze względu na indukujące działanie karbamazepiny nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir.	Karbamazepinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z atazanawirem. W razie konieczności należy monitorować stężenia karbamazepiny w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
<b>Fenytoina, fenobarbital</b>	Rytonawir może zmniejszać stężenia fenytoiny i (lub) fenobarbitalu w osoczu w wyniku indukcji CYP2C9 i CYP2C19. Ze względu na efekt indukcji przez fenytoinę/fenobarbital nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir.	Fenobarbital i fenytoinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem. W przypadku skojarzonego stosowania atazanawiru /rytonawiru z fenytoiną lub fenobarbitalem, może być konieczne dostosowanie dawki fenytoiny lub fenobarbitalu. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.

<b>Lamotrygina</b>	Skojarzone stosowanie lamotryginy z atazanawirem/rytonawirem może zmniejszać stężenia lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji UGT1A4.	Lamotryginę należy stosować z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z atazanawirem/ rytonawirem.  W razie konieczności należy monitorować stężenia lamotryginy i odpowiednio dostosować dawkę.
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
<b>Irynotekan</b>	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru z irynotekaniem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekaniem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
<b>Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus</b>	Jednoczesne podawanie wraz z atazanawirem może powodować zwiększenie stężenia tych leków w wyniku hamowania CYP3A4.	Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia tych leków w surowicy aż do ustabilizowania wartości.
<b>LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY</b>		
<i>Leki przeciwartmyczne</i>		
<b>Amiodaron, Podawana ogólnie lidokaina, Chinidyna</b>	Jednoczesne podawanie tych leków z atazanawirem 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 atazanawir.	Zaleca się ostrożność i monitorowanie stężeń leków, jeśli to możliwe. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie chinidyny (patrz punkt 4.3).
<i>Antagoniści kanału wapniowego</i>		
<b>Beprydyl</b>	Atazanawir nie powinien być stosowany z lekami, które są substratami dla CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)</b>	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylo-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)	Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki diltiazemu o 50%, a następnie jej dostosowanie do potrzeb i obserwację zapisu EKG.

	<p>Deacetylo-diltiazem <math>C_{\min}</math> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>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 atazanawiru/rytonawiru. Mechanizm interakcji diltiazem/atazanawir zachodzi przez hamowanie CYP3A4.</p>	
<b>Werapamil</b>	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez atazanawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil z atazanawirem.
<b>KORTYKOSTEROIDY</b>		
<b>Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni</b> (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	<p>Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu zmniejszyło 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.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru/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.</p>
<b>LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

<p><b>Syldenafil, tadalafil, wardenafil</b></p>	<p>Syldenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z atazanawirem 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.</p>	<p>Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji w tym z atazanawirem (patrz punkt 4.4).</p> <p>Patrz także <b>PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE</b> w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania atazanawiru z syldenafilem.</p>
<p><b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b></p>		
<p><b>Dziurawiec zwyczajny</b> (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie atazanawiru 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).</p>	<p>Jednoczesne stosowanie atazanawiru z produktami zawierającymi zieleń dziurawca jest przeciwwskazane.</p>
<p><b>HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b></p>		
<p><b>Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>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.</p> <p>Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii,</p>	<p>Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz atazanawir/rytonawir, zaleca się, aby doustny środek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania środka antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania atazanawiru/rytonawiru z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.</p>

<p><b>Etynyloestradiol 35 µg + noretyndron</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>trądziku i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.</p> <p>Etynyloestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etynyloestradiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Etynyloestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%) Noretyndron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretyndron C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Noretyndron C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Zwiększenie ekspozycji na progestageny może prowadzić do związanych z tym działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądziku i plamienia), co może mieć niekorzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentkę.</p>	
<p><b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b></p>		
<p><i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i></p>		
<p><b>Symwastatyna</b> <b>Lowastatyna</b></p>	<p>Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie atazanawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.</p>	<p>Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z atazanawirem jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.3).</p>
<p><b>Atorwastatyna</b></p>	<p>Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest także metabolizowana przez CYP3A4.</p>	<p>Skojarzone stosowanie atorwastatyny z atazanawirem 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).</p>

<b>Prawastatyna Fluwastatyna</b>	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.
<b>WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA</b>		
<b>Salmeterol</b>	Jednoczesne stosowanie atazanawiru może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i/lub rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
<b>Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfina C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑101%  Interakcja polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawir (podawanego z rytonawirem) nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie atazanawiru z rytonawirem uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
<b>Metadon, stała dawka podtrzymująca</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu 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 z atazanawirem i rytonawirem.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu z atazanawirem.
<b>PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego z atazanawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie sildenafilu, kiedy jest on podawany w leczeniu

	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i/lub rytonawir.	płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE</b>		
<i>Benzodiazepiny</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu atazanawir może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie atazanawirem 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.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru z triazolamem lub doustnie podawanym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując atazanawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli atazanawir podaje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ściśle monitorowanie pacjenta i (lub) przedłużonej sedacji odpowiedniego postępowanie w razie depresji oddechowej . Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

*W przypadku wycofania rytonawiru z zalecanego schematu leczenia wzmocnionym atazanawirem (patrz punkt 4.4)*

Obowiązują te same zalecenia dotyczące interakcji lek-lek, z następującymi wyjątkami:

- nie zaleca się jednoczesnego podawania z tenofowirem, boceprewirem, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, inhibitorami pompy protonowej i buprenorfina,
- nie zaleca się jednoczesnego podawania z famotydyną, jednak w razie konieczności jej zastosowania atazanawir bez rytonawiru należy podawać albo 2 godziny po podaniu famotydyny, albo 12 godzin przed jej podaniem. Pojedyncza dawka famotydyny nie powinna przekraczać 20 mg, a jej całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg.
- należy wziąć pod uwagę, że:
  - jednoczesne podawanie worykonazolu z atazanawirem bez rytonawiru może wpływać na stężenie atazanawiru
  - jednoczesne podawanie flutykazonu z atazanawirem bez rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia flutykazonu w porównaniu z podawaniem flutykazonu w monoterapii
  - w przypadku podawania z atazanawirem bez rytonawiru doustnego leku antykoncepcyjnego zaleca się, aby lek ten zawierał nie więcej niż 30 µg etynyloestradiolu,
  - nie jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy

#### *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 atazanawiru z rytonawirem w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

W badaniu klinicznym AI424-182 produkt złożony zawierający atazanawir/rytonawir (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 atazanawir/rytonawir w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt atazanawir/rytonawir w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu AI424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwtretowirusowe (w skład którego nie wchodził atazanawir) i miały 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 atazanawirem/rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone atazanawirem/rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu poddano fototerapii 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 atazanawir z rytonawirem 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 atazanawir opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pod względem bezpieczeństwa stosowania, atazanawir był oceniany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w kontrolowanych badaniach klinicznych, u 1806 dorosłych pacjentów otrzymujących atazanawir 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 atazanawir 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 atazanawiru i rytonawiru, działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymywali atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę były podobne do tych u pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg i rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy otrzymywali atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę lub atazanawir 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 atazanawir i jeden lub więcej leków z grupy NRTIs były: nudności (20%), biegunka (10%) i żółtaczka (13%). U pacjentów, którzy otrzymywali atazanawir 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).

**a. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

Oceny działań niepożądanych dla atazanawiru 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), 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: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, dezorientacja, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, niepamięć, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> rzadko: wydłużenie odstępu QTc <sup>a</sup> , 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, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczka; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa <sup>a</sup> , zastój żółci <sup>a</sup> ; rzadko: hepatosplenomegalia, zapalenie woreczka żółciowego <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy <sup>a,b</sup> , toksyczne wykwity skórne <sup>a,b</sup> , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>a,b</sup> , obrzęk naczyńnioruchowy <sup>a</sup> , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona <sup>a,b</sup> , 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 <sup>a</sup> , krwimocz, białkomocz, częstomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek; rzadko: ból nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	często: zmęczenie; niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia; rzadko: zaburzenia chodu

<sup>a</sup> Te działania niepożądane zostały stwierdzone w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak częstości oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na atazanawir w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2321).

<sup>b</sup> W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz :. Opis wybranych działań niepożądanych.

#### 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. Zgłaszano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą się ujawnić dopiero wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (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).

#### Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### Wysypka i zespoły związane

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

Podczas stosowania produktu atazanawir 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 atazanawir 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 atazanawirem 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 atazanawir 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 atazanawir i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/ aminotransferazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy (AIAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej/ aminotransferazy glutamino – szczawianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

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

#### **b. Dzieci i młodzież**

W badaniach klinicznych AI424-020 u dzieci od 3. miesiąca życia do 18 lat, które otrzymywały albo proszek doustny albo kapsułki, średni okres leczenia atazanawirem 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 atazanawir najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ( $\geq 2,6$  razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

W badaniach klinicznych AI424-397 i AI424-451 u dzieci od 3. miesiąca życia do 11 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ w postaci proszku doustnego wynosił 80 tygodni. Nie zgłoszono przypadków zgonu. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach z udziałem dzieci i dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych u dzieci otrzymujących produkt REYATAZ proszek doustny były zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej ( $\geq 2,6$  x GGN, stopnia 3.-4.; 16%) oraz

zwiększona aktywność amylazy (stopnia 3.-4.; 33%), która na ogół nie była spowodowana zaburzeniem czynności trzustki. Zwiększenie aktywności ALAT zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży uczestniczących w tych badaniach niż u dorosłych.

#### 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 wystąpienia w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla atazanawiru porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem atazanawiru 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 punkty 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu atazanawiru 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 swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania atazanawiru. 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: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, 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 przeciwwirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów*

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwwirusowymi 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 przeciwwirusowymi, 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) <sup>a</sup>
>20%	żadna
10-20%	żadna

<sup>a</sup> Liczba pacjentów z dwoma oznaczeniami genotypowania sklasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA  $\geq$  400 kopii/ml).

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

#### *Leczenie przeciwwirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów*

W 100 izolatach od pacjentów uczestniczących w badaniu 009, 043 i 045 i uprzednio leczonych lekami przeciwwirusowymi, 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) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych w grupie z niepowodzeniem wirusologicznym (HIV RNA  $\geq$  400 kopii/ml).

<sup>b</sup> 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, wielośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym produkt atazanawir/rytonawir (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 fumaranu tenofowiru dyzoproksylu i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt atazanawir/ rytonawir 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<sup>a</sup>**

Wskaźnik	atazanawir/rytonawir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg raz na dobę) n=440		Lopinawir/rytonawir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dwa razy na dobę) n=443	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
<b>HIV RNA &lt;50 kopii/ml, %</b>				
Wszyscy pacjenci <sup>d</sup>	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] <sup>d</sup>	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza <i>per protocol</i> <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica <sup>e</sup> [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 kopii/ml, % wartości początkowej<sup>d</sup></b>				
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 <sup>g</sup> )	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4 <50 komórek/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log<sub>10</sub> kopii/ml</b>				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm<sup>3</sup></b>				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm<sup>3</sup> w stosunku do wartości początkowej</b>				
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)

<sup>a</sup> Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 to 214 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: od 2 do 810 komórek/mm<sup>3</sup>), a średnia wartość początkowa HIV-1 RNA w osoczu to 4,94 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log<sub>10</sub> kopii/ml).

<sup>b</sup> atazanawir /RTV z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

<sup>c</sup> Lopinawir/RTV z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

<sup>d</sup> Analiza „Intent-to-treat”, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

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

<sup>f</sup> Liczba ocenianych pacjentów.

*Dane dotyczące wycofania rytonawiru ze schematu leczenia wzmocnionym atazanawirem (patrz również punkt 4.4)*

#### Badanie 136 (INDUMA)

W prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu porównawczym po trwającej od 26 do 30 tygodni fazie indukcji z użyciem schematu atazanawir 300 mg + rytonawir 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI, schemat atazanawir 400 mg raz na dobę bez wzmocnienia w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI stosowany w trwającej 48 tygodni fazie podtrzymującej (n=87) wykazywał podobną skuteczność przeciwwirusową jak schemat atazanawir + rytonawir w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI (n=85) u pacjentów zakażonych wirusem HIV z zahamowaną w pełni replikacją tego wirusa. Oceniono to na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV < 50 kopii/ml: stanowili oni 78% pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI w porównaniu z 75% pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir + rytonawir w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI.

U jedenastu pacjentów (13%) w grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia i u 6 pacjentów (7%) w grupie otrzymującej atazanawir + rytonawir doszło do nawrotu wirologicznego. U czterech pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia i u 2 pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir + rytonawir uzyskano wynik RNA HIV > 500 kopii/ml w fazie leczenia podtrzymującego. U żadnego z pacjentów w obu grupach nie stwierdzono pojawienia się oporności na inhibitory proteaz. Substytucję M184V w cząsteczce odwrotnej transkryptazy, która nadaje oporność na lamiwudynę i emtrycytabinę, wykryto u 2 pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia i u 1 pacjenta w grupie leczonej według schematu atazanawir + rytonawir.

W grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia stwierdzono mniej przypadków przerwania leczenia (1 wobec 4 pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir + rytonawir). W grupie otrzymującej atazanawir bez wzmocnienia obserwowano również mniej przypadków hiperbilirubinemii i żółtaczki w porównaniu z grupą otrzymującą atazanawir + rytonawir (odpowiednio 18 i 28 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 atazanawir/rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i atazanawir/sakwinawir (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 fumaranem tenofowiru dyzoproksylu (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 i 60% NNRTI. 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym atazanawir 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.<sup>a</sup> i tygodniu 96 (Badanie 045)**

Wskaźnik	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
<b>HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log<sub>10</sub> kopii/ml</b>						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 kopii/ml, %<sup>f</sup> (odpowiadający na leczenie/oceniący)</b>						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
<b>HIV RNA &lt;50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,<sup>f,g</sup> % (odpowiadający na leczenie/oceniący)</b>						
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
<b>CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm<sup>3</sup></b>						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

<sup>a</sup>Średnia wyjściowa liczba komórek CD4 wynosiła 337 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 14 do 1543 komórek/mm<sup>3</sup>), a średnie początkowe stężenie HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 4,4 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 2,6 do 5,88 log<sub>10</sub> kopii/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

<sup>c</sup> LPV/RTV z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtrycytabiną (w ustalonej dawce 300 mg/200 mg tabletki, raz na dobę).

<sup>d</sup> Przedział ufności.

<sup>e</sup> Liczba ocenianych pacjentów.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 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 atazanawir/rytonawir 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 atazanawir/rytonawir wynosił 55% (40%), a w grupie lopinawiru podawanego z rytonawirem wynosił 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości wyjściowych dla atazanawiru 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 atazanawir/ 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, przewagę leczenia lopinawirem i rytonawirem nad leczeniem atazanawirem i sakwinawirem.

#### *Dzieci i młodzież*

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności atazanawiru opiera się na danych z otwartego wieloośrodkowego badania klinicznego AI424-020 u pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę atazanawir (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 w wieku poniżej 6 lat.

W tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały kapsułki atazanawiru z rytonawirem. U wcześniej nieleczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 344 komórki/mm<sup>3</sup> (w zakresie od 2 do 800 komórek/mm<sup>3</sup>), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,67 log<sub>10</sub> kopii/ml (w zakresie od 3,70 do 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml). U wcześniej leczonych dzieci średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 522 komórki/mm<sup>3</sup> (w zakresie od 100 do 1157 komórek/mm<sup>3</sup>), a średnia początkowa liczba HIV 1 RNA wynosiła 4,09 log<sub>10</sub> kopii/ml (w zakresie od 3,28 do 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml).

**Tabela 7: Wyniki skuteczności (dzieci w wieku od 6 do 18 lat) w 48. tygodniu (Badanie AI424-020)**

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

<sup>a</sup> Ocena Intent-to-treat, w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

<sup>b</sup> Liczba ocenianych pacjentów.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwojema 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 atazanawiru 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.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=13) wielokrotne podawanie produktu atazanawir w dawce 400 mg (bez rytonawiru) raz na dobę w trakcie posiłków prowadziło do uzyskania średniej geometrycznej (CV%)  $C_{max}$  atazanawiru wynoszącej 2298 (71) ng/ml, przy czym czas do  $C_{max}$  wynosił około 2,0 godzin. Średnia geometryczna (CV%)  $C_{min}$  i AUC atazanawiru wynosiła odpowiednio 120 (109) ng/ml i 14 874 (91) ng•h/ml.

*Wpływ posiłku:* jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z posiłkiem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Skojarzone, jednorazowe podanie atazanawiru 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-godzinnego 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 atazanawiru 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 atazanawir 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 1000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z wielokrotnym podaniem 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 wydalane 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 drugorzędym 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 wydalanie 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 grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności nerek:* u zdrowych ochotników eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących atazanawiru/rytonawiru u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano atazanawir (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. Atazanawir (bez rytonawiru) oceniano w badaniu obejmującym dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby (14 przypadków klasy B w skali Child-Pugh i 2 przypadki klasy C w skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki 400 mg. Średnia wartość  $AUC_{(0-\infty)}$  była o 42% większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niż u zdrowych pacjentów. Średni czas półtrwania atazanawiru u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wynosił 12,1 godzin wobec 6,4 godzin u zdrowych pacjentów. 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 umiarkowanie 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 atazanawir w postaci kapsulek z rytonawirem zebrano w Tabeli 8.

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

Parametr farmakokinetyczny	atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg		
	2. trymestr (n=9)	3. trymestr (n=20)	po porodzie <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> Średnia geometryczna (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  to stężenie w 24 godziny po podaniu.

**Dzieci i młodzież**

Po przeliczeniu na masę ciała stwierdzono tendencję do większego wydalania u młodszych dzieci. W rezultacie stwierdzono większy wskaźnik rozpiętości stężeń (ang. *peak to trough*), jednakże oczekuje się, że po podaniu dawek zalecanych, średnie geometryczne ekspozycji na atazanawir ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  i AUC) u dzieci będą podobne do tych obserwowanych u dorosłych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach z wielokrotnym zastosowaniem dawek, 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 nieznaczne 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  $\mu$ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy  $C_{max}$  u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD<sub>90</sub>) 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 cykl 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 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 rakotwórczości 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 znieczulenie 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

### Zawartość

kapsulek: Laktoza  
jednowodna  
Krospowidon, typ A  
Magnezu stearynian

### (150 mg oraz 200 mg) Otoczka kapsułki:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)

### (300 mg) Otoczka kapsułki:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna (E132)  
Tlenek żelaza czerwony (E172)  
Tlenek żelaza żółty (E172)

### Tusz zawierający:

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy  
Amonowy wodorotlenek, stężony 28 %

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

2 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku  
(150mg i 200 mg) - wielkość opakowania 60 oraz 60 x 1 kapsulek  
(300 mg) – wielkość opakowania 30, 30 x 1, 60, 90 kapsulek

Biała butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku:

(150mg i 200 mg) - wielkość opakowania 60 kapsulek  
(300 mg) - wielkość opakowania 30, 3 x 30 kapsulek

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**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Atazanavir Teva, 150 mg – Pozwolenie nr 22965

Atazanavir Teva, 200 mg – Pozwolenie nr 22966

Atazanavir Teva, 300 mg – Pozwolenie nr 22967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2016-01-29

Data przedłużenia pozwolenia: *nie dotyczy*

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

**27 luty 2017 r.**