

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REYATAZ 50 mg perorální prášek

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček 1,5 g perorálního prášku obsahuje atazanavirum 50 mg (jako atazanaviri sulfas).

Pomocné látky se známým účinkem: 63 mg aspartamu; 1305,15 mg sacharózy v jednom sáčku (1,5 g perorálního prášku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

REYATAZ perorální prášek podávaný společně s nízkou dávkou ritonaviru je určen k antiretrovirové léčbě HIV-1 infikovaných pediatrických pacientů od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky (viz bod 4.2).

Na základě dostupných virologických a klinických údajů u dospělých pacientů se neočekává přínos u pacientů s výskytem kmenů rezistentních na více inhibitorů proteázy (≥ 4 PI mutací). Volba léku REYATAZ u již léčených dospělých a dětských pacientů má záviset na individuální virové rezistenci a pacientově předchozí léčbě (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahájena lékařem majícím zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Pediatrickí pacienti (od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg)

Dávka atazanaviru ve formě perorálního prášku a ritonaviru se u dětských pacientů stanoví dle tělesné hmotnosti, jak ukazuje Tabulka 1. REYATAZ perorální prášek se musí užívat společně s ritonavirem a jídlem.

Tabulka 1: Dávka u dětských pacientů^a (od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg) přípravku REYATAZ perorální prášek s ritonavirem

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně | Dávka ritonaviru jednou denně |
|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Nejméně 5 až méně než 15 | 200 mg (4 sáčky ^b) | 80 mg ^c |
| Nejméně 15 až méně než 35 | 250 mg (5 sáčeků ^b) | 80 mg ^c |
| Nejméně 35 | 300 mg (6 sáčeků ^b) | 100 mg ^d |

^a Pro pediatrické pacienty platí stejná doporučení ohledně načasování a maximálních dávek souběžně podávaných inhibitorů protonové pumpy a antagonistů H₂-receptorů jako u dospělých (viz bod 4.5).

^b Jeden sáček obsahuje 50 mg atazanaviru.

^c Ritonavir perorální roztok.

^d Ritonavir perorální roztok či tobolka/tableta.

REYATAZ tobolky jsou k dispozici pro pediatrické pacienty od 6 let věku s tělesnou hmotností nejméně 15 kg, kteří jsou schopni polykat tobolky (viz souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ tobolky). Doporučuje se přechod z přípravku REYATAZ perorální prášek na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Při přechodu na jinou formu podávání může být potřebná změna v dávkování. Prostudujte tabulku dávkování pro konkrétní typ složení (viz souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ tobolky).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nevyžadují úpravu dávkování. REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno. REYATAZ s ritonavirem vyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater opatrnost. REYATAZ s ritonavirem se nesmí podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Těhotenství a období po porodu

Během druhého a třetího trimestru těhotenství:

REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru nemusí vždy zajistit dostatečnou expozici atazanaviru, zejména pokud aktivita atazanaviru nebo celého léčebného režimu může být problematická z důvodu rezistence na přípravek. Protože jsou dostupné pouze omezené údaje a z důvodu variability mezi těhotnými pacientkami, je možné zvážit monitorování léčby, aby byla zajištěna adekvátní expozice.

Riziko dalšího snížení expozice atazanaviru lze očekávat, pokud se atazanavir podává s léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují jeho expozici (např. tenofovir-disoproxil nebo antagonisté H₂ receptoru).

- Jestliže je třeba podat tenofovir-disoproxil nebo antagonistu H₂-receptoru, lze zvážit zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg s ritonavirem 100 mg společně s monitorováním léčby (viz body 4.6 a 5.2).
- Užívání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotnými pacientkami, které užívají jak tenofovir-disoproxil, tak antagonistu H₂-receptoru, se nedoporučuje.

V období po porodu:

Po případném snížení expozice atazanaviru ve druhém a třetím trimestru mohou být expozice atazanaviru během prvních dvou měsíců po porodu zvýšeny (viz bod 5.2). Proto mají být pacientky po porodu pečlivě sledovány kvůli nežádoucím účinkům.

- Během této doby mají pacientky po porodu pokračovat ve stejném doporučeném dávkování, které platí pro netěhotné pacientky, včetně těch, které souběžně užívají léčivé přípravky známé svým vlivem na expozici atazanaviru (viz bod 4.5).

Pediatrickí pacienti (méně než 3 měsíce věku)

REYATAZ nebyl studován u dětí mladších než 3 měsíce a nemá jim být z bezpečnostních důvodů podáván, zejména vzhledem k potenciálnímu riziku kernikteru.

Způsob podání

Perorální podání.

REYATAZ perorální prášek se má užívat/podávat současně s jídlem (např. jablečná přesnídávka či jogurt) nebo s pitím (např. mléko, kojenecká výživa či voda) dětem, které mohou pít ze šálku. Mladším kojencům (mladším než 6 měsíců), kteří nemohou jíst pevnou stravu nebo pít ze šálku, má být REYATAZ perorální prášek smíchan s kojeneckou výživou a podán perorální stříkačkou, kterou lze získat od lékárníka. Podávání přípravku REYATAZ společně s kojeneckou výživou s použitím kojenecké lahve se nedoporučuje, protože nemusí dojít k užití celé dávky.

Podrobnější informace ohledně podávání přípravku REYATAZ perorální prášek a pokyny pro podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou až těžkou jaterní insuficiencí (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné podávání přípravku se simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.5).

Kombinace s rifampicinem se souběžně podávanou nízkou dávkou ritonaviru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku s inhibítorem PDE5 sildenafilem, pokud se užívá pouze k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) (viz bod 4.5). Souběžné podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce viz body 4.4 a 4.5.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty izoformy CYP3A4 cytochromu P450, a které mají úzkou terapeutickou šíři (jako např. kvetiapin, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, lurasidon, bepridil, triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění týkající se parenterálně podávaného midazolamu viz bod 4.5) a námelové alkaloidy, zejména ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky vyhodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinémie), a proto se nedoporučuje. Pouze je-li atazanavir s ritonavirem podáván spolu s efavirenzem, je možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. Tato situace si vyžaduje pečlivé klinické monitorování (viz Interakce s jinými léčivými přípravky níže).

Pacienti se zdravotními potížemi

Porucha funkce jater

Atazanavir se primárně metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater byly pozorovány jeho zvýšené koncentrace v plazmě (viz body 4.2 a 4.3). Bezpečnost a účinnost přípravku REYATAZ nebyla u pacientů s výrazným primárním postižením jater stanovena. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C, léčení kombinací antiretrovirových přípravků, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích účinků postihujících játra. V případě souběžně probíhající antivirové léčby hepatitidy B nebo C, přečtěte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léky (viz bod 4.8).

U pacientů s již existující jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je po dobu kombinované antiretrovirové terapie četnost funkčních jaterních abnormalit zvýšena, a proto mají být monitorováni podle zásad správné klinické praxe. Objeví-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Avšak u pacientů na hemodialýze se podávání přípravku REYATAZ nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích s přípravkem REYATAZ bylo pozorováno, na velikosti dávky závislé, asymptomatické prodloužení PR intervalu. Pozornost vyžaduje užití léků, o nichž je známo, že mohou prodloužit PR vyvolat. Podávání přípravku REYATAZ pacientům s již existujícími převodními poruchami (atrioventrikulární blok II. a vyššího stupně nebo blok raménka) vyžaduje zvýšenou opatrnost a je možné jen za předpokladu, že prospěch převažuje možné riziko (viz bod 5.1). Zvláštní pozornost má být věnována pacientům, kterým je přípravek REYATAZ předepisován spolu s léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval a/nebo pacientům s preexistujícími rizikovými faktory (bradykardie, vrozený dlouhý QT interval, elektrolytová dysbalance), (viz body 4.8 a 5.3).

Pacienti s hemofilií

U pacientů s hemofilií typu A a B, léčenými inhibitory proteáz, byly zaznamenány případy zvýšeného krvácení včetně spontánně vzniklých kožních hematomů a hemartros. Některým pacientům byl podán navíc faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů léčba inhibitory proteáz pokračovala nebo byla po přerušeni znovu nasazena. Předpokládá se kauzální vztah, ačkoliv mechanismus vzniku nebyl osvětlen. Hemofilici proto mají být na možnost zvýšeného krvácení upozorněni.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích bylo prokázáno, že REYATAZ (s nebo bez ritonaviru) vyvolává dyslipidemii nižšího rozsahu než komparátory.

Hyperbilirubinemie

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ se objevily případy reverzibilního zvýšení nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu, souvisejícího s inhibicí UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) (viz bod 4.8). Je-li u pacientů, kteří dostávají přípravek REYATAZ, zvýšení bilirubinu provázeno zvýšením jaterních aminotransferáz, je nutné posoudit, zda to nemá jiný etiologický původ. Pokud projevy ikteru nebo ikteru sklér jsou pro pacienta nepřijatelné, je možné zvážit alternativní antiretrovirovou léčbu místo podávání přípravku REYATAZ. Snížení dávky atazanaviru se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě terapeutického efektu a rozvoji rezistence.

Indinavir je rovněž spojován s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií, díky inhibici UGT. Kombinace REYATAZ + indinavir nebyly zkoumány a souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cholelitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena cholelitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. Pokud se objeví známky nebo příznaky cholelitiázy, lze zvážit dočasné přerušeni nebo ukončení léčby.

Chronické onemocnění ledvin

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní

observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

Nefrolitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena nefrolitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. V některých případech byla nefrolitiáza spojena s akutním renálním selháním nebo s renální insuficiencí. Pokud se objeví známky nebo příznaky nefrolitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogeny *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Vyrážka a s ní spojené syndromy

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS). Pacienti mají být seznámeni s těmito známkami a příznaky a kožní reakce se musejí pečlivě monitorovat. Léčba přípravkem REYATAZ se musí ukončit, pokud se objeví závažné formy vyrážky.

Nejlepšími způsoby, jak zvládnout tyto účinky, jsou včasná diagnóza a okamžité přerušení léčby kterýmkoliv podezřelým přípravkem. Pokud se u pacienta rozvine syndrom SJS nebo DRESS spojený s užíváním přípravku REYATAZ, nesmí být léčba přípravkem REYATAZ znovu zahájena.

Interakce s jinými léky

Podávání kombinace přípravku REYATAZ s atorvastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s nevirapinem nebo efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pokud situace vyžaduje souběžné podávání přípravku REYATAZ s NNRTI, lze zvážit kombinaci s efavirenzem a zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg a dávky ritonaviru na 200 mg, za pečlivého klinického monitorování.

Atazanavir je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání přípravku REYATAZ a léků indukujících CYP3A4 se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě erektilní dysfunkce: obzvláštní pozornosti je zapotřebí, pokud jsou inhibitory PDE5 (sildenafil, tadalafil nebo vardenafil) předepsány k léčbě erektilní dysfunkce u pacientů užívajících REYATAZ při souběžně podávané nízké dávce ritonaviru. Při souběžném podávání přípravku REYATAZ s těmito léčivými přípravky lze očekávat značné zvýšení jejich koncentrací, což může být spojeno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, zrakové změny a priapismus (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje, pokud zhodnocení přínosu a rizika neopравňuje použití vorikonazolu .

U většiny pacientů lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání REYATAZ a ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Souběžné užívání salmeterolu a přípravku REYATAZ/ritonaviru může způsobit zvýšení kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem. Souběžné podávání salmeterolu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Absorpce atazanaviru může být snížena v situacích, kdy je zvýšeno pH žaludku, a to bez ohledu na příčinu.

Souběžné podávání REYATAZ s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Jestliže je kombinace REYATAZ s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování v kombinaci se zvýšením dávky REYATAZ na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s 20 mg omeprazolu se nemají překročit.

Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, a proto je třeba se toho vyvarovat (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost

Asymptomatické prodloužení PR intervalu bylo častější u pediatrických pacientů než u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první a druhý stupeň AV bloku (viz bod 4.8). Opatrnosti je třeba při užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že mohou způsobit prodloužení PR. U dětských pacientů s již existujícími problémy převodu (druhý nebo vyšší stupeň atrioventrikulárního bloku nebo komplexní blokády Tawarova raménka) se má REYATAZ užívat s opatrností a pouze tehdy, pokud prospěch převáží riziko. Na základě přítomnosti klinických nálezů (např. bradykardie) se doporučuje monitorovat srdeční funkci.

Účinnost

Atazanavir/ritonavir není účinný u virových kmenů nesoucích mnohočetné mutace pro rezistenci.

Pomocné látky

Fenylketonurie

REYATAZ perorální prášek obsahuje aspartam jako sladidlo. Aspartam je zdrojem fenylalaninu, a proto nemusí být vhodný pro osoby s fenylketonurií.

Diabetická populace

REYATAZ perorální prášek obsahuje 1 305,15 mg sacharózy v jednom sáčku. Dle doporučeného pediatrického dávkování REYATAZ perorální prášek obsahuje 3 915,45 mg sacharózy na 150 mg atazanaviru, 5 220,60 mg sacharózy na 200 mg atazanaviru, 6 525,75 mg sacharózy na 250 mg

atazanaviru a 7 830,90 mg sacharózy na 300 mg atazanaviru. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, glukózovo-galaktózovou malabsorpcí nebo insuficiencí sacharózo-izomaltázy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je-li REYATAZ podáván souběžně s ritonavirem, je profil ritonaviru určující pro metabolické lékové interakce, protože ritonavir je silnější inhibitor CYP3A4 než atazanavir. Před začátkem léčby přípravkem REYATAZ s ritonavirem je nutné prostudovat souhrn údajů o přípravku pro ritonavir.

Atazanavir se metabolizuje v játrech prostřednictvím CYP3A4. Tím CYP3A4 inhibuje. Proto je kontraindikováno podávání přípravku REYATAZ v kombinaci s ritonavirem s léky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil, triazolam, perorálně podávaný midazolam a námelové alkaloidy, hlavně ergotamin a dihydroergotamin (viz bod 4.3). Souběžné podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru je kontraindikováno z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a elbasviru a možného zvýšeného rizika zvýšení hladin ALT spojených se zvýšenými koncentracemi grazopreviru (viz bod 4.3). Souběžné podávání přípravku REYATAZ s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT v důsledku významného zvýšení plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3).

Jiné interakce

V následující tabulce jsou uvedeny interakce atazanaviru/ritonaviru a inhibitory proteázy, či jinými antiretrovirovými přípravky než jsou inhibitory proteázy s jinými léčivými přípravky (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, žádná změna jako “↔”). Pokud je dostupný, je 90% interval spolehlivosti (CI) uveden v kulatých závorkách. Není-li uvedeno jinak, byly studie uvedené v Tabulce 2 prováděny na zdravých subjektech. Je důležité zmínit, že mnoho studií bylo provedeno s nebustovaným atazanavirem, který není schváleným režimem pro atazanavir.

Tabulka 2: Interakce přípravku REYATAZ s jinými léčivými přípravky

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|--|
| ANTIVIROTIKA PROTI-HCV | | |
| Grazoprevir 200 mg 1x denně (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Atazanavir AUC ↑ 43% (↑ 30% ↑ 57%) Atazanavir C _{max} ↑ 12% (↑ 1% ↑ 24%) Atazanavir C _{min} ↑ 23% (↑ 13% ↑ 134%) Grazoprevir AUC: ↑ 958% (↑ 678% ↑ 1339%) Grazoprevir C _{max} : ↑ 524% (↑ 342% ↑ 781%) Grazoprevir C _{min} : ↑ 1064% (↑ 696% ↑ 1602%) Koncentrace grazopreviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem značně zvýšeny. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno kvůli signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a souvisejícímu potenciálnímu zvýšenému riziku zvýšení hladin ALT (viz bod 4.3). |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Elbasvir 50 mg 1x denně (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p> | <p>Atazanavir AUC ↑ 7% (↑ 2% ↑ 17%) Atazanavir C_{max} ↑ 2% (↓ 4% ↑ 8%) Atazanavir C_{min} ↑ 15% (↑ 2% ↑ 29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑ 376% (↑ 307% ↑ 456%) Elbasvir C_{max}: ↑ 315% (↑ 246% ↑ 397%) Elbasvir C_{min}: ↑ 545% (↑ 451% ↑ 654%)</p> <p>Koncentrace elbasviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšeny.</p> | |
| <p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg jednorázová dávka* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p> | <p>Sofosbuvir AUC : ↑ 40% (↑ 25% ↑ 57%) Sofosbuvir C_{max} : ↑ 29% (↑ 9% ↑ 52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑ 93% (↑ 58% ↑ 136%) Velpatasvir C_{max} : ↑ 29% (↑ 7% ↑ 56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC : ↑ 331% (↑ 276% ↑ 393%) Voxilaprevir C_{max} : ↑ 342% (↑ 265% ↑ 435%)</p> <p>*Nedostatek farmakokinetických interakcí v rozmezí 70-143%</p> <p>Účinek na expozici atazanaviru a ritonaviru nebyl studován. Předpokládá se: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mechanismus interakce mezi kombinacemi REYATAZ/ritonavir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir spočívá v inhibici OATP1B, Pgp a CYP3A.</p> | <p>U souběžného podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími voxilaprevir lze očekávat zvýšení koncentrace voxilapreviru. Souběžné podávání přípravku REYATAZ s režimy obsahujícími voxilaprevir se nedoporučuje.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg jednou denně (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednou denně*)</p> | <p>Glekaprevir AUC : ↑ 553% (↑ 424% ↑ 714%) Glekaprevir C_{max} : ↑ 306% (↑ 215% ↑ 423%) Glekaprevir C_{min} : ↑ 1330% (↑ 885% ↑ 1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC : ↑ 64% (↑ 48% ↑ 82%) Pibrentasvir C_{max} : ↑ 29% (↑ 15% ↑ 45%) Pibrentasvir C_{min} : ↑ 129% (↑ 95% ↑ 168%)</p> <p>* Je popsán účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru.</p> | <p>Souběžné podávání přípravku REYATAZ s glekaprevirem/pibrentasvirem je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT spojených s významným zvýšením plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3).</p> |
| <p>ANTIRETROVIROTIKA</p> | | |
| <p><i>Inhibitory proteázy:</i> Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a jinými inhibitory proteázy nebylo studováno, ale dá se očekávat, že zvyšuje expozici vůči jiným inhibitorům proteáz. Tudíž se takové souběžné podávání nedoporučuje.</p> | | |
| <p>Ritonavir 100 mg 1x denně (atazanavir 300 mg 1x denně).</p> <p>Studie provedeny u HIV-infikovaných pacientů.</p> | <p>Atazanavir AUC: ↑ 250% (↑ 144% ↑ 403%)* Atazanavir C_{max}: ↑ 120% (↑ 56% ↑ 211%)* Atazanavir C_{min}: ↑ 713% (↑ 359% ↑ 1339%)*</p> <p>* V kombinované analýze, atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg (n=33) byl srovnáván s atazanavirem 400 mg bez ritonaviru (n=28). Mechanismus interakce mezi atazanavirem a ritonavirem je inhibice CYP3A4.</p> | <p>Ritonavir 100 mg 1x denně se používá k potencování (jako "booster") farmakokinetiky atazanaviru.</p> |
| <p>Indinavir</p> | <p>Účinek indinaviru je spojený s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UGT.</p> | <p>Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a indinaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> |
| <p><i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)</i></p> | | |
| <p>Lamivudin 150 mg 2x denně + zidovudin 300 mg 2x denně (atazanavir 400 mg 1x denně)</p> | <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace lamivudinu a zidovudinu.</p> | <p>Na základě těchto údajů a také proto, že u ritonaviru se nepředpokládá signifikantní vliv na farmakokinetiku NRTIs, by souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru s těmito léčivými přípravky nemělo významně změnit expozici souběžně podávaných léčivých přípravků.</p> |
| <p>Abakavir</p> | <p>Nepředpokládá se, že by souběžné podávání abakaviru a přípravku REYATAZ/ritonaviru signifikantně měnilo expozici abakaviru.</p> | |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Didanosin (pufrované tablety) 200 mg/stavudin 40 mg, oba v jedné dávce (atazanavir 400 mg jedna dávka)</p> | <p>Atazanavir, současné podání s ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↓ 87% (↓ 92% ↓ 79%) Atazanavir C_{max} ↓ 89% (↓ 94% ↓ 82%) Atazanavir C_{min} ↓ 84% (↓ 90% ↓ 73%)</p> <p>atazanavir, podaný 1 hod. po ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↔ 3% (↓ 36% ↑ 67%) Atazanavir C_{max} ↑ 12% (↓ 33% ↑ 18%) Atazanavir C_{min} ↔ 3% (↓ 39% ↑ 73%)</p> <p>Koncentrace atazanaviru byly velmi sníženy, když byl podáván souběžně s didanosinem (pufrované tablety) a stavudinem. Mechanismem interakce je snížená rozpustnost atazanaviru při zvýšeném pH vzhledem k přítomnosti antiacid v pufrovaných tabletách didanosinu. Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace didanosinu a stavudinu.</p> | <p>Didanosin má být podán nalačno 2 hodiny po podání přípravku REYATAZ/ritonavir, který se podává s jídlem. Neočekává se, že by souběžné podávání stavudinu s přípravkem REYATAZ/ritonavir významně měnilo expozici stavudinu.</p> |
| <p>Didanosin (gastrorezistentní potahované tablety) 400 mg jednotlivá dávka (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p> | <p>Didanosin (s jídlem) Didanosin AUC ↓ 34% (↓ 41% ↓ 27%) Didanosin C_{max} ↓ 38% (↓ 48% ↓ 26%) Didanosin C_{min} ↑ 25% (↓ 8% ↑ 69%)</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru, když byl podáván s gastrorezistentním didanosinem, ale podání s jídlem snížilo koncentrace didanosinu.</p> | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).</p> <p>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxililu.</p> <p>Studie prováděná u HIV infikovaných pacientů</p> | <p>Atazanavir AUC ↓ 22% (↓ 35% ↓ 6%)* Atazanavir C_{max} ↓ 16% (↓ 30% ↔ 0%)* Atazanavir C_{min} ↓ 23% (↓ 43% ↑ 2%)*</p> <p>*V kombinované analýze z několika klinických studií, atazanavir/ritonavir 300/100 mg podávány souběžně s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg (n=39) byl srovnáván s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg (n=33).</p> <p>Účinnost přípravku REYATAZ/ritonavir v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem u již dříve léčených pacientů byla demonstrována v klinické studii 045 a u dosud neléčených pacientů v klinické studii 138 (viz body 4.8 a 5.1). Mechanismus interakce mezi atazanavirem a tenofovir-disoproxil-fumarátem není známý.</p> | |
| <p>Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).</p> <p>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxililu.</p> | <p>Tenofovir-disoproxil-fumarát AUC ↑ 37% (↑ 30% ↑ 45%) Tenofovir-disoproxil-fumarát C_{max} ↑ 34% (↑ 20% ↑ 51%) Tenofovir-disoproxil-fumarát C_{min} ↑ 29% (↑ 21% ↑ 36%)</p> | <p>Pacienti mají být pečlivě monitorováni pro nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně renálních poruch.</p> |
| <p><i>Nenukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)</i></p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p> | <p>Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem Atazanavir AUC ↔ 0%(↓ 9% ↑ 10%)* Atazanavir C_{max} ↑ 17%(↑ 8% ↑ 27%)* Atazanavir C_{min} ↓ 42%(↓ 51% ↓ 31%)*</p> | <p>Souběžné podávání efavirenzu a přípravku REYATAZ/ritonavir se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Efavirenz 600 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 200 mg 1x denně)</p> | <p>Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem Atazanavir AUC ↔ 6% (↓ 10% ↑ 26%)*/** Atazanavir C_{max} ↔ 9% (↓ 5% ↑ 26%)*/** Atazanavir C_{min} ↔ 12% (↓ 16% ↑ 49%)*/** * v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně večer bez efavirenzu. Tento pokles v C_{min} atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce efavirenz/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4. ** na základě historického porovnání</p> | |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Nevirapin 200 mg 2x denně (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p> <p>Studie provedená u HIV infikovaných pacientů</p> | <p>Nevirapin AUC ↑ 26% (↑ 17% ↑ 36%) Nevirapin C_{max} ↑ 21% (↑ 11% ↑ 32%) Nevirapin C_{min} ↑ 35% (↑ 25% ↑ 47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓ 19% (↓ 35% ↑ 2%)* Atazanavir C_{max} ↔ 2% (↓ 15% ↑ 24%)* Atazanavir C_{min} ↓ 59% (↓ 73% ↓ 40%)*</p> <p>* v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg s ritonavirem 100 mg bez nevirapinu. Tento pokles v C_{min} atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce nevirapin/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4.</p> | <p>Souběžné podávání nevirapinu a přípravku REYATAZ/ritonavir se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> |
| <p><i>Inhibitory integrázy</i></p> | | |
| <p>Raltegravir 400 mg 2x denně (atazanavir/ritonavir)</p> | <p>Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir C_{max} ↑ 24% Raltegravir C_{12hr} ↑ 77%</p> <p>Mechanismus spočívá v inhibici UGT1A1.</p> | <p>Úprava dávky raltegraviru není potřebná.</p> |
| <p><i>Inhibitory proteázy HCV</i></p> | | |
| <p>Boceprevir 800 mg 3x denně (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p> | <p>boceprevir AUC ↔ 5% boceprevir C_{max} ↔ 7% boceprevir C_{min} ↔ 18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%</p> | <p>Souběžné podávání atazanaviru/ritonaviru s boceprevirem vede k nižší expozici atazanaviru, což může být spojeno se sníženou účinností a ztrátou kontroly HIV. Pokud je to nutné, lze takové souběžné podávání zvážit případ od případu u pacientů se sníženou virovou náloží a s HIV kmenem, u kterého není žádné podezření na rezistenci k HIV léčebnému režimu. Zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HIV je pak na místě.</p> |
| <p>ANTIBIOTIKA</p> | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Klarithromycin 500 mg 2x denně (atazanavir 400 mg 1x denně)</p> | <p>Klarithromycin AUC ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%) Klarithromycin C_{max} ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%) Klarithromycin C_{min} ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%)</p> <p>14-OH klarithromycin 14-OH klarithromycin AUC ↓ 70% (↓ 74% ↓ 66%) 14-OH klarithromycin C_{max} ↓ 72% (↓ 76% ↓ 67%) 14-OH klarithromycin C_{min} ↓ 62% (↓ 66% ↓ 58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%) Atazanavir C_{max} ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%) Atazanavir C_{min} ↑ 91% (↑ 66% ↑ 121%)</p> <p>Snížení dávky klarithromycinu může vést k subterapeutickým koncentracím 14-OH klarithromycinu. Mechanismus interakce klarithromycin/atazanavir spočívá v inhibici CYP3A4.</p> | <p>Nelze dát žádná doporučení týkající se redukce dávky; je proto třeba opatrnosti při souběžném podávání přípravku REYATAZ/ritonavir a klaritromycinu.</p> |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| <p>Ketokonazol 200 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně)</p> | <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru.</p> | <p>Ketokonazol a itrakonazol mají být použity s opatrností s přípravkem REYATAZ a ritonavirem, vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (>200 mg/den) nejsou doporučeny.</p> |
| <p>Itrakonazol</p> | <p>Itrakonazol, stejně jako ketokonazol, je silným inhibítoem stejně jako substrátem CYP3A4.</p> | |
| | <p>Na základě dat získaných s jinými posílenými PI a ketokonazolem, kdy hodnota AUC ketokonazolu vykazala 3násobné zvýšení, se předpokládá, že REYATAZ/ritonavir bude zvyšovat koncentrace ketokonazolu nebo itrakonazolu.</p> | |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Vorikonazol 200 mg 2x denně (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p> <p>Pacienti s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19</p> | <p>Vorikonazol AUC ↓ 33% (↓ 42% ↓ 22%) Vorikonazol C_{max} ↓ 10% (↓ 22% ↓ 4%) Vorikonazol C_{min} ↓ 39% (↓ 49% ↓ 28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓ 12% (↓ 18% ↓ 5%) Atazanavir C_{max} ↓ 13% (↓ 20% ↓ 4%) Atazanavir C_{min} ↓ 20 % (↓ 28 % ↓ 10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓ 12% (↓ 17% ↓ 7%) Ritonavir C_{max} ↓ 9% (↓ 17% ↔ 0%) Ritonavir C_{min} ↓ 25% (↓ 35% ↓ 14%)</p> <p>U většiny pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru.</p> | <p>Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ/ritonavir se nedoporučuje, ledaže by u pacienta zhodnocení poměru benefit/riziko odůvodnilo použití vorikonazolu (viz bod 4.4).</p> <p>Pokud je vyžadována léčba vorikonazolem, má být pokud možno provedeno vyšetření CYP2C19 genotypu pacienta.</p> <p>Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučují se tedy podle CYP2C19 genotypu následující postupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na možnou sníženou účinnost jak vorikonazolu (klinické příznaky), tak atazanaviru (virologická odpověď). |
| <p>Vorikonazol 50 mg 2x denně (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p> <p>Pacienti bez funkční alely CYP2C19</p> | <p>Vorikonazol AUC ↑ 561% (↑ 451% ↑ 699%) Vorikonazol C_{max} ↑ 438% (↑ 355% ↑ 539%) Vorikonazol C_{min} ↑ 765% (↑ 571% ↑ 1,020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓ 20% (↓ 35% ↓ 3%) Atazanavir C_{max} ↓ 19% (↓ 34% ↔ 0,2%) Atazanavir C_{min} ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓ 11% (↓ 20% ↓ 1%) Ritonavir C_{max} ↓ 11% (↓ 24% ↑ 4%) Ritonavir C_{min} ↓ 19% (↓ 35% ↑ 1%)</p> <p>U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - u pacientů bez funkční alely CYP2C19 se doporučuje pečlivé klinické i laboratorní sledování možných nežádoucích účinků souvisejících s vorikonazolem. <p>Pokud není vyšetření genotypu možné, je třeba provádět kompletní sledování bezpečnosti a účinnosti.</p> |
| <p>Flukonazol 200 mg 1x denně (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg 1x denně)</p> | <p>Koncentrace atazanaviru a flukonazolu nebyly významně modifikovány, když byl REYATAZ/ritonavir podáván souběžně s flukonazolem.</p> | <p>Není potřebná žádná úprava dávky při podání flukonazolu a přípravku REYATAZ/ritonavir.</p> |
| <p>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY</p> | | |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Rifabutin 150 mg dvakrát týdně (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně)</p> | <p>Rifabutin AUC ↑ 48% (↑ 19% ↑ 84%)** Rifabutin C_{max} ↑ 149% (↑ 103% ↑ 206%)** Rifabutin C_{min} ↑ 40% (↑ 5% ↑ 87%)**</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 990% (↑ 714% ↑ 1361%)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑ 677% (↑ 513% ↑ 883%)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑ 1045% (↑ 715% ↑ 1510%)**</p> <p>** v porovnání se samotným rifabutinem v dávce 150 mg jednou denně. Hodnota AUC celkového rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu ↑ 119% (↑ 78% ↑ 169%).</p> <p>V předchozích studiích nebyla farmakokinetika atazanaviru rifabutinem pozměněna.</p> | <p>Když je rifabutin podáván s přípravkem REYATAZ/ritonavirem, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Kvůli očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je potřebné zvýšené monitorování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně ve stanovené dny se doporučuje u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg 3x týdně. Musí se pamatovat na to, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zabezpečit optimální expozici rifabutinu, a může tak vést k riziku rezistence na rifamycin a k selhání léčby. Dávku přípravku REYATAZ není třeba upravovat.</p> |
| <p>Rifampicin</p> | <p>Rifampicin je silný induktor CYP3A4, který způsobuje 72% snížení hodnoty AUC atazanaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky REYATAZ nebo jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem se zjistila vysoká četnost jaterních nežádoucích účinků.</p> | <p>Kombinace rifampicinu a přípravku REYATAZ společně s malou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).</p> |
| <p>ANTIPSYCHOTIKA</p> | | |
| <p>Kvetiapin</p> | <p>Vzhledem k inhibici CYP3A4 přípravkem REYATAZ lze očekávat zvýšené koncentrace kvetiapinu.</p> | <p>Souběžné podávání kvetiapinu s přípravkem REYATAZ/ritonavirem je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s kvetiapinem. Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu mohou vést ke kómatu (viz bod 4.3).</p> |
| <p>Lurasidon</p> | <p>Předpokládá se, že přípravek REYATAZ zvýší plazmatické hladiny lurasidonu v důsledku inhibice CYP3A4.</p> | <p>Souběžné podávání lurasidonu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s lurasidonem (viz bod 4.3).</p> |
| <p>ANTACIDA</p> | | |
| <p><i>Antagonisté H₂-receptorů</i></p> | | |
| <p>Bez tenofovir-disoproxil-fumarátu</p> | | |
| <p>Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV</p> | <p>U pacientů, kteří neužívají tenofovir-disoproxil-fumarát,</p> | |

| | | |
|---|---|--|
| Famotidin 20 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↓ 18% (↓ 25% ↑ 1%) Atazanavir C _{max} ↓ 20% (↓ 32% ↓ 7%) Atazanavir C _{min} ↔ 1% (↓ 16% ↑ 18%) | se má REYATAZ 300 mg a ritonavir 100 mg podávat s antagonisty H ₂ -receptorů, nepřevyšujícími dávkou odpovídající 20 mg famotidinu 2x denně. Jestliže je zapotřebí vyšší dávky antagonistů H ₂ -receptorů (např. famotidin 40 mg 2x denně nebo ekvivalent), lze zvážit zvýšení dávky REYATAZ/ritonaviru ze 300/100 mg na 400/100 mg. |
| Famotidin 40 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↓ 23% (↓ 32% ↓ 14%) Atazanavir C _{max} ↓ 23% (↓ 33% ↓ 12%) Atazanavir C _{min} ↓ 20% (↓ 31% ↓ 8%) | |
| Atazanavir/ritonavir ve zvýšené dávce 400/100 mg 1x denně u zdravých dobrovolníků. | | |
| Famotidin 40 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↔ 3% (↓ 14% ↑ 22%) Atazanavir C _{max} ↔ 2% (↓ 13% ↑ 8%) Atazanavir C _{min} ↓ 14% (↓ 32% ↑ 8%) | |
| S tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg 1x denně (ekvivalent 245 mg tenofovir-disoproxilu) | | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | U pacientů, kteří užívají tenofovir-disoproxil-fumarát, pokud se podává souběžně REYATAZ a ritonavir s tenofovir-disoproxilem a antagonisty H ₂ -receptorů, se doporučuje zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg spolu se 100 mg ritonaviru. Ekvivalent dávky 40 mg famotidinu dvakrát denně nesmí být překročen. |
| Famotidin 20 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↓ 21% (↓ 34% ↓ 4%)* Atazanavir C _{max} ↓ 21% (↓ 36% ↓ 4%)* Atazanavir C _{min} ↓ 19% (↓ 37% ↑ 5%)* | |
| Famotidin 40 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↓ 24% (↓ 36% ↓ 11%)* Atazanavir C _{max} ↓ 23% (↓ 36% ↓ 8%)* Atazanavir C _{min} ↓ 25% (↓ 47% ↑ 7%)* | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 400/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | |
| Famotidin 20 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↑ 18% (↑ 6,5% ↑ 30%)* Atazanavir C _{max} ↑ 18% (↑ 6,7% ↑ 31%)* Atazanavir C _{min} ↑ 24% (↑ 10% ↑ 39%)* | |
| Famotidin 40 mg 2x denně | Atazanavir AUC ↔ 2,3% (↓ 13% ↑ 10%)* Atazanavir C _{max} ↔ 5% (↓ 17% ↑ 8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔ 1,3% (↓ 10% ↑ 15%)* | |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>* v porovnání s atazanavirem 300 mg jednou denně a ritonavirem 100 mg jednou denně a s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg jako jednorázovou dávkou s jídlem. V porovnání s atazanavirem 300 mg a ritonavirem 100 mg <i>bez tenofovir-disoproxil-fumarátu</i>, se předpokládá, že koncentrace atazanaviru se navíc sníží asi o 20%.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intragastrické pH je vyšší v důsledku působení H₂-blokátorů.</p> | |
| <i>Inhibitory protonové pumpy</i> | | |
| Omeprazol 40 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | <p>Atazanavir (dopoledne): 2 hodinu po omeprazolu Atazanavir AUC ↓ 61% (↓ 65% ↓ 55%) Atazanavir C_{max} ↓ 66% (↓ 62% ↓ 49%) Atazanavir C_{min} ↓ 65% (↓ 71% ↓ 59%)</p> | <p>Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonavir s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Pokud je kombinace shledána nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování v kombinaci se zvýšením dávky přípravku REYATAZ na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s dávkou omeprazolu 20 mg nemají být překročeny (viz bod 4.4).</p> |
| Omeprazol 20 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | <p>Atazanavir (dopoledne): 1 hodinu po omeprazolu Atazanavir AUC ↓ 30% (↓ 43% ↓ 14%)* Atazanavir C_{max} ↓ 31% (↓ 42% ↓ 17%)* Atazanavir C_{min} ↓ 31% (↓ 46% ↓ 12%)*</p> <p>* ve srovnání s atazanavirem 300 mg 1x denně a ritonavirem 100 mg 1x denně. Snížení hodnot AUC, C_{max} a C_{min} nebylo zmírněno, když byla zvýšená dávka REYATAZ/ritonavir (400/100 mg jednou denně) časově oddělena od omeprazolu o 12 hodin. Ačkoliv to nebylo studováno, podobné výsledky se dají očekávat u jiných inhibitorů protonové pumpy. Tento pokles v expozici atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intra-gastrické pH je zvýšeno působením inhibitorů protonové pumpy.</p> | |
| <i>Antacida</i> | | |
| Antacida a léčivé přípravky obsahující pufrы | <p>Snížené plazmatické koncentrace atazanaviru mohou být důsledkem zvýšeného pH v žaludku, pokud se antacida, včetně pufrovaných léčivých přípravků, podávají s přípravkem REYATAZ/ritonavirem.</p> | <p>REYATAZ/ritonavir se má podávat 2 hodiny před nebo 1 hodinu po podání antacid nebo pufrovaných léčivých přípravků.</p> |

| ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTORU | | |
|--|--|--|
| Alfuzosin | Možnost zvýšených koncentrací alfuzosinu může způsobit hypotenzi. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem/ritonavirem. | Souběžné podávání alfuzosinu s přípravkem REYATAZ/ritonavir je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| ANTIKOAGULANCIA | | |
| Warfarin | Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru může způsobit snížení, nebo méně často, zvýšení INR (International Normalised Ratio). | V průběhu léčby přípravkem REYATAZ/ritonavirem se doporučuje pečlivé sledování INR, zejména při zahájení léčby. |
| ANTIPILEPTIKA | | |
| Karbamazepin | Kombinace REYATAZ/ritonavir může zvýšit hladiny karbamazepinu v plazmě v důsledku inhibice CYP3A4. Vzhledem k indukčnímu účinku karbamazepinu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ/ritonaviru. | Karbamazepin v kombinaci s přípravkem REYATAZ/ritonavirem se musí užívat s opatrností. Pokud je třeba, doporučuje se monitorovat koncentrace karbamazepinu v séru a podle toho upravit dávku. Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |
| Fenytoin, fenobarbital | Ritonavir může snížit plazmatické hladiny fenytoinu a/nebo fenobarbitalu v důsledku indukce CYP2C9 a CYP2C19. Vzhledem k indukčnímu účinku fenytoinu/fenobarbitalu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ/ritonaviru. | Fenobarbital a fenytoin v kombinaci s přípravkem REYATAZ a ritonavirem je třeba užívat s opatrností. Pokud se přípravek REYATAZ s ritonavirem podává souběžně buď s fenytoinem nebo s fenobarbitalem, může být potřeba upravit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu. Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |
| Lamotrigin | Souběžné podávání lamotriginu a přípravku REYATAZ s ritonavirem může snížit plazmatické koncentrace lamotriginu v důsledku indukce UGT1A4. | Lamotrigin v kombinaci s přípravkem REYATAZ a ritonavirem se má užívat s opatrností. Pokud je třeba, doporučuje se sledovat koncentrace lamotriginu a podle toho upravit dávku. |
| CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA | | |
| <i>Cytostatika</i> | | |
| Irinotekan | Atazanavir inhibuje UGT a může interferovat s metabolismem irinotekanu, což vede ke zvýšené toxicitě irinotekanu. | Pokud je REYATAZ/ritonavir podáván souběžně s irinotekanem, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům irinotekanu. |
| <i>Imunosupresiva</i> | | |

| | | |
|---|--|---|
| Cyklosporin Takrolimus Sirolimus | Koncentrace těchto imunosupresiv může být zvýšena, když jsou podávány souběžně s přípravkem REYATAZ/ritonavirem, a to v důsledku inhibice CYP3A4. | U těchto léčivých přípravků se doporučuje častější sledování jejich terapeutických koncentrací, dokud nedojde ke stabilizaci plazmatických hladin. |
| KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY | | |
| <i>Antiarytmika</i> | | |
| Amiodaron, Systémově podaný lidokain, Chinidin | Koncentrace těchto antiarytmik mohou být zvýšeny při souběžném podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavirem. Mechanismus interakce amiodaronu nebo systémově podaného lidokainu s atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A. Chinidin má úzké terapeutické okno a je kontraindikován kvůli potenciální inhibici CYP3A přípravkem REYATAZ/ritonavirem. | Je potřeba opatrnosti a pokud je to možné, doporučuje se sledovat terapeutické koncentrace. Souběžné užívání chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| <i>Blokátory kalciových kanálů</i> | | |
| Bepridil | REYATAZ/ritonavir se nemá užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno. | Souběžné podávání s bepridilem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| Diltiazem 180 mg 1x denně (atazanavir 400 mg 1x denně) | Diltiazem AUC ↑ 125% (↑ 109% ↑ 141%) Diltiazem C _{max} ↑ 98% (↑ 78% ↑ 119%) Diltiazem C _{min} ↑ 142% (↑ 114% ↑ 173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑ 165% (↑ 145% ↑ 187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑ 172% (↑ 144% ↑ 203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑ 121% (↑ 102% ↑ 142%) Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. Ve srovnání s podáním samotného atazanaviru došlo k prodloužení maximálního PR intervalu. Souběžné podávání diltiazemu a přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo studováno. Mechanismus interakce diltiazem/atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A4. | Počáteční dávku diltiazemu se doporučuje snížit o 50% s následnou titrací dle potřeby a monitorováním EKG. |
| Verapamil | Sérové koncentrace verapamilu mohou být zvýšeny při podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru v důsledku inhibice CYP3A4. | Opatrnost je potřebná při souběžném podávání verapamilu a přípravku REYATAZ/ritonaviru. |
| KORTIKOSTEROIDY | | |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Intranazální flutikason propionát 50 µg 4x denně po dobu 7 dní (ritonavir 100 mg tobolky 2x denně)</p> | <p>Plazmatické hladiny flutikazon-propionátu se výrazně zvýšily, zatímco vlastní hladiny kortizolu byly sníženy zhruba o 86% (90% interval spolehlivosti 82-89%). Výraznější účinky lze očekávat při inhalaci flutikazon-propionátu. Systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali ritonavir a inhalovali, nebo jim byl intranazálně aplikován flutikazon-propionát; toto se může vyskytnout i u jiných kortikosteroidů metabolizovaných cestou P450 3A jako např. budesonid. Účinky vysoké systémové expozice flutikazonu na plazmatické hladiny ritonaviru jsou zatím neznámé. Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4.</p> | <p>Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a těmito glukokortikoidy se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží rizika účinků systémových kortikoidů (viz bod 4.4). Mělo by se zvážit snížení dávky glukokortikoidů spolu s pečlivým monitorováním lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem CYP3A4 (např. beklometazon). Navíc v případě vysazení glukokortikoidů může být potřeba progresivního snižování dávky po delší dobu.</p> |
| <p>EREKTILNÍ DYSFUNKCE</p> | | |
| <p><i>Inhibitory PDE5</i></p> | | |
| <p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p> | <p>Sildenafil, tadalafil a vardenafil jsou metabolizovány CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavirem může vést ke zvýšeným koncentracím inhibitorů PDE5 a ke zvýšení nežádoucích účinků PDE5 včetně hypotenze, vizuálních změn a priapismu. Mechanismus této interakce je inhibice CYP3A4.</p> | <p>Pacienty je třeba na tyto možné nežádoucí účinky upozornit, pokud užívají inhibitory PDE5 s přípravkem REYATAZ/ritonavirem kvůli poruchám erekce (viz bod 4.4). Viz také část PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE v této tabulce ohledně dalších informací týkajících se souběžného podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru se sildenafilem.</p> |
| <p>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</p> | | |
| <p>Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)</p> | <p>Souběžné užívání třezalky tečkované a přípravku REYATAZ/ritonaviru může vést k výraznému snížení plazmatických hladin atazanaviru. Tento účinek může být způsoben indukci CYP3A4. Je zde riziko ztráty léčebného efektu a vzniku rezistence (viz bod 4.3).</p> | <p>Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou je kontraindikováno.</p> |
| <p>HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE</p> | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimát (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p> | <p>Ethinylestradiol AUC ↓ 19% (↓ 25% ↓ 13%) Ethinylestradiol C_{max} ↓ 16% (↓ 26% ↓ 5%) Ethinylestradiol C_{min} ↓ 37% (↓ 45% ↓ 29%)</p> <p>Norgestimát AUC ↑ 85% (↑ 67% ↑ 105%) Norgestimát C_{max} ↑ 68% (↑ 51% ↑ 88%) Norgestimát C_{min} ↑ 102% (↑ 77% ↑ 131%)</p> <p>Zatímco samostatným podáváním atazanaviru byla koncentrace ethinylestradiolu zvýšena díky jeho inhibičnímu efektu na UGT a CYP3A4, výsledným efektem podávání atazanaviru/ritonaviru bylo snížení hladin ethinylestradiolu díky indukčnímu efektu ritonaviru.</p> <p>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění compliance.</p> | <p>Pokud se perorální antikoncepce podává s přípravkem REYATAZ/ritonavir, doporučuje se, aby perorální antikoncepce obsahovala nejméně 30 µg ethinylestradiolu a aby byla pacientka upozorněna na přísné dodržování tohoto dávkovacího režimu. Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonavir a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, proto je třeba se tomu vyvarovat. Doporučuje se vhodná alternativní antikoncepční metoda.</p> |
| <p>HYPOLIPIDEMIKA</p> | | |
| <p><i>Inhibitory reduktázy HMG-CoA</i></p> | | |
| <p>Simvastatin Lovastatin</p> | <p>Simvastatin a lovastatin jsou z hlediska jejich metabolismu vysoce závislé na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavirem může mít za následek zvýšení koncentrací.</p> | <p>Souběžné podávání simvastatinu nebo lovastatinu a přípravku REYATAZ je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).</p> |
| <p>Atorvastatin</p> | <p>Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvýšit při podání atorvastatinu, který je také metabolizován CYP3A4.</p> | <p>Souběžné podávání atorvastatinu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje. Pokud je užití atorvastatinu nezbytně nutné, lze při pečlivém sledování bezpečnosti podat nejnižší možnou dávku atorvastatinu (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Pravastatin Fluvastatin</p> | <p>Ačkoli to nebylo studováno, při souběžném podávání inhibitorů proteázy jsou možné zvýšené expozice pravastatinu nebo fluvastatinu. Pravastatin není metabolizován CYP3A4. Fluvastatin je částečně metabolizován CYP2C9.</p> | <p>Je nutné dbát zvýšené opatrnosti.</p> |
| <p>INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ</p> | | |

| | | |
|---|---|--|
| Salmeterol | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavirem může způsobit zvýšené koncentrace salmeterolu a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním salmeterolu. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem | Souběžné podávání salmeterolu s přípravkem REYATAZ/ritonavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| OPIOIDY | | |
| Buprenorfin 1x denně, stabilní udržovací dávka (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Buprenorfin AUC ↑ 67% Buprenorfin C _{max} ↑ 37% Buprenorfin C _{min} ↑ 69% Norbuprenorfin AUC ↑ 105% Norbuprenorfin C _{max} ↑ 61% Norbuprenorfin C _{min} ↑ 101% Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 a UGT1A1. Koncentrace atazanaviru nebyly významně ovlivněny. | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ s ritonavirem si vyžaduje klinické monitorování kvůli sedaci a kognitivním účinkům. Může se zvážit úprava dávky buprenorfinu. |
| Methadon, stabilní udržovací dávka (atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace methadonu. Vzhledem k tomu, že se prokázalo, že nízké dávky ritonaviru (100 mg dvakrát denně) nemají žádný signifikantní vliv na koncentrace methadonu, na základě těchto údajů se nepředpokládá žádná interakce, je-li methadon podáván souběžně s přípravkem REYATAZ. | Není potřeba úprava dávky, je-li methadon podáván spolu s přípravkem REYATAZ a ritonavirem. |
| PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE | | |
| <i>Inhibitory PDE5</i> | | |
| Sildenafil | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavir může způsobit zvýšené koncentrace inhibitoru PDE5 a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním inhibitorů PDE5. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Bezpečná a účinná dávka v kombinaci s přípravkem REYATAZ/ritonavirem nebyla pro sildenafil stanovena, pokud se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze. Sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikován (viz bod 4.3). |
| SEDATIVA | | |
| <i>Benzodiazepiny</i> | | |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| Midazolam Triazolam | Midazolam a triazolam se extenzivně metabolizují pomocí CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ/ritonavirem může vést k významnému zvýšení koncentrace těchto benzodiazepinů. Nebyly provedeny žádné studie interakce souběžného podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a benzodiazepinů. Na základě údajů o jiných inhibitech CYP3A4 se předpokládá výrazné zvýšení koncentrací midazolamu, pokud je midazolam podáván perorálně. Údaje získané ze souběžného parenterálního podávání midazolamu a jiných proteázových inhibitorů naznačují možné 3-4násobné zvýšení plazmatických hladin midazolamu. | REYATAZ/ritonavir nemá být souběžně podáván s triazolamem nebo s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a parenterálně podávaného midazolamu je potřebná opatrnost. Pokud je REYATAZ podáván souběžně s parenterálním midazolamem, má tomu tak být na jednotkách intenzivní péče nebo podobných odděleních, která umožňují pečlivé klinické monitorování a vhodný lékařský zásah v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit úprava dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jednorázová dávka midazolamu. |
|--------------------------------------|--|---|

Pediatrická populace

Interakce byly studovány pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 - 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky atazaniviru. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku REYATAZ v těhotenství lze zvážit pouze tehdy, převyšuje-li předpokládaný prospěch potenciální riziko.

V klinické studii AI424-182 bylo podáváno 300 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru nebo 400 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem 41 těhotným ženám během druhého a třetího trimestru. U 6 žen z 20 (30 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg a u 13 žen z 21 (62 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir 400/100 mg se vyskytla hyperbilirubinemie stupně 3-4. Ve studii AI424-182 nebyly pozorovány žádné případy laktátové acidózy.

Studie hodnotila 40 kojenců, kteří dostávali antiretrovirovou profylaktickou léčbu (která nezahrnovala přípravek REYATAZ), a byli HIV-1 DNA negativní v době narození a/nebo během prvních 6 týdnů po porodu. U 3 kojenců z 20 (15 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg, a u 4 kojenců z 20 (20 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 400/100 mg, došlo ke zvýšení celkového bilirubinu (stupeň 3-4). Nic nenasvědčovalo výskytu patologického ikteru a 6 kojenců ze 40 v této studii podstoupilo maximálně 4denní fototerapii. Nebyly hlášeny žádné případy kernikteru u novorozenců.

Doporučené dávkování viz bod 4.2 a farmakokinetické údaje viz bod 5.2.

Není známo, zda podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotným ženám může exacerbovat fyziologickou hyperbilirubinemii a vést až ke kernikteru novorozenců a kojenců. V období před porodem je nutné zvážit častější sledování.

Kojení

V mateřském mléce byla zjištěna přítomnost atazanaviru . Všeobecně platné pravidlo je: doporučit ženám infikovaným HIV své děti nekojit, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Fertilita

V neklinické studii zaměřené na plodnost a časný embryonální vývoj u potkanů pozměnil atazanavir cyklus hárání (estrus) bez vlivu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o tom, že v průběhu léčby, jejíž součástí je přípravek REYATAZ, byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku REYATAZ v terapeutické kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byla sledována u 1 806 dospělých pacientů, kteří dostávali přípravek REYATAZ 400 mg jednou denně (1 151 pacientů, medián trvání 52 týdnů a maximální doba trvání 152 týdnů) anebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně (655 pacientů, medián trvání 96 týdnů a maximální doba trvání 108 týdnů).

Nežádoucí účinky byly shodné mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně a těmi, kteří dostávali přípravek REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, kromě ikteru a zvýšení hladin celkového bilirubinu, častěji hlášených u kombinace REYATAZ plus ritonavir.

Mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně nebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, byly, bez ohledu na závažnost, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, u nichž se předpokládala aspoň minimální souvislost s léčebným režimem, obsahujícím REYATAZ spolu s jedním nebo více NRTI: nauzea (20%), průjem (10%) a ikterus (13%). Mezi pacienty dostávajícími REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru frekvence ikteru byla 19%. Ve většině případů byl vznik ikteru hlášen v průběhu několika dnů až několika měsíců od začátku léčby (viz bod 4.4).

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Zhodnocení nežádoucích účinků u přípravku REYATAZ vychází z bezpečnostních údajů z klinických studií a postmarketingových zkušeností. Četnost výskytu nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| | |
|--------------------------------------|---|
| <i>Poruchy imunitního systému:</i> | méně časté: hypersenzitivita |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy:</i> | méně časté: úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu |
| <i>Psychiatrické poruchy:</i> | méně časté: deprese, dezorientace, úzkost, nespavost, poruchy spánku, abnormální sny |
| <i>Poruchy nervového systému:</i> | časté: bolesti hlavy; méně časté: periferní neuropatie, synkopa, amnézie, |

| | |
|--|--|
| | závratě, somnolence, dysgeuzie |
| <i>Poruchy oka:</i> | časté: oční ikterus |
| <i>Srdeční poruchy:</i> | méně časté: torsades de pointes ^a vzácné: prodloužení QTc intervalu ^a , edémy, palpitace |
| <i>Cévní poruchy:</i> | méně časté: hypertenze |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i> | méně časté: dyspnoe |
| <i>Gastrointestinální poruchy:</i> | časté: zvracení, průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie; méně časté: pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, aftózní stomatitida, flatulence, sucho v ústech |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest:</i> | časté: ikterus; méně časté: hepatitida, cholelitiáza ^a , cholestáza ^a ; vzácné: hepatosplenomegalie, cholecystitida ^a |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i> | časté: exantém; méně časté: erythema multiforme ^{a,b} , toxické kožní exantémy ^{a,b} , léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) ^{a,b} , angioedém ^a , urtikarie, alopecie, pruritus; vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom ^{a,b} , vezikobulózní exantém, ekzém, vazodilatace |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i> | méně časté: svalová atrofie, artralgie, myalgie; vzácné: myopatie |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest:</i> | méně časté: nefrolitiáza ^a , hematurie, proteinurie, polakisurie; intersticiální nefritida, chronické onemocnění ledvin ^a ; vzácné: bolesti ledvin |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i> | méně časté: gynekomastie |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i> | časté: únava; méně časté: bolest na hrudi, malátnost, pyrexie, astenie; vzácné: poruchy chůze |

^a Tyto nežádoucí účinky byly identifikovány během postmarketingého sledování, nicméně četnost byla stanovena ze statistické kalkulace založené na celkovém počtu pacientů exponovaných přípravku REYATAZ v randomizovaných kontrolovaných a jiných dostupných klinických studiích (n = 2321).

^b Pro bližší informace viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Exantém a s ním spojené syndromy

Exantémy jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) (viz bod 4.4).

Laboratorní abnormality

Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními abnormalitami u pacientů léčených kombinací přípravku REYATAZ s jedním nebo více NRTI byly zvýšení celkového bilirubinu vyskytující se převážně jako zvýšení nepřímého [nekonjugovaného] bilirubinu (87% stupně 1, 2, 3 nebo 4). Zvýšení celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně bylo pozorováno u 37% (6% 4. stupně). U 53% z celkového počtu pacientů již léčených přípravkem REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně medián trvání 95 týdnů byly hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.- 4. stupeň. U dosud neléčených pacientů, kteří dostávali REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně medián trvání 96 týdnů, 48% pacientů mělo hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.-4. stupeň (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4) zaznamenané u $\geq 2\%$ pacientů, léčených kombinací obsahující REYATAZ s jedním nebo více NRTI zahrnovaly: zvýšení hladiny kreatininázy (7%), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/sérové glutamát-pyruvát-aminotransferázy (ALT/SGPT) (5%), nízký počet neutrofilů (5%), zvýšení hladiny aspartát-aminotransferázy/sérové glutamát-oxaloacetát-aminotransferázy (AST/SGOT) (3%) a zvýšení hladiny lipázy (3%).

U 2% pacientů, léčených přípravkem REYATAZ došlo k současnému zvýšení hladin ALT/AST 3-4 stupně a zvýšení hladiny celkového bilirubinu 3 - 4 stupně.

Pediatrická populace

V klinické studii AI424-020 u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců až do < 18 let, kteří užívali buď perorální prášek či tobolky, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ 115 týdnů. Bezpečnostní profil v této studii byl celkově srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první stupeň (23%) a druhý stupeň (1%) atrioventrikulárního bloku. Nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ bylo zvýšení celkového bilirubinu ($\geq 2,6$ krát horní hranice normy, stupně 3-4), které se vyskytlo u 45% pacientů.

V klinických studiích AI424-397 a AI424-451, u pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ perorální prášek 80 týdnů. Nebyla hlášena žádná úmrtí. Bezpečnostní profil v těchto studiích byl celkově srovnatelný s předchozími studiemi u pediatrických a dospělých pacientů. Nejčastěji hlášenými laboratorními abnormalitami u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ perorální prášek bylo zvýšení hladiny celkového bilirubinu ($\geq 2,6$ násobek ULN, stupeň 3-4, 16%) a zvýšení hladiny amylázy (stupeň 3-4, 33%) většinou nepankreatického původu. Zvýšení hladin ALT v těchto studiích bylo častěji hlášeno u pediatrických pacientů než u dospělých.

Další zvláštní populace

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a hepatitidy C

Mezi 1 151 pacienty léčenými 400 mg atazanivru jednou denně bylo 177 pacientů současně infikováno chronickou hepatitidou B nebo C a mezi 655 pacienty, kterým bylo podáváno 300 mg atazanivru se 100 mg ritonaviru jednou denně, bylo infikováno chronickou hepatitidou B nebo C

97 pacientů. U takto infikovaných pacientů byla pravděpodobnost zvýšení jaterních aminotransferáz oproti normálu vyšší než u těch bez chronické virové hepatitidy. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnosti zvýšení hladiny bilirubinu mezi těmito pacienty a pacienty bez virové hepatitidy. Frekvence léčbou vyvolané hepatitidy nebo elevace aminotransferáz u takto infikovaných pacientů byla srovnatelná mezi režimy s přípravkem REYATAZ a s komparátorem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem REYATAZ u lidí jsou omezené. Jednotlivé dávky až do výše 1 200 mg podávané zdravým jedincům byly bez příznaků nežádoucích účinků. Při vysokých dávkách, vedoucích k vysoké expozici byly zaznamenány případy ikteru způsobeného hyperbilirubinemií nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu (bez přítomných změn funkčních jaterních testů) nebo k prodloužení intervalu PR (viz body 4.4 a 4.8)

Léčba předávkování přípravkem REYATAZ spočívá v použití obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí, elektrokardiogramu (EKG) a sledování klinického stavu pacienta. V indikovaných případech lze neabsorbovaný atazanavir odstranit ze žaludku vyvoláním zvracení nebo laváží. K odstranění neabsorbovaného léku lze použít i aktivní uhlí. Na předávkování přípravkem REYATAZ neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se atazanavir extenzivně metabolizuje v játrech a váže se významně na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by použití dialýzy bylo přínosné pro odstranění signifikantního množství léku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE08

Mechanismus účinku

Atazanavir je azapeptidový inhibitor HIV-1 proteázy (PI). Sloučenina selektivně inhibuje virové specifické štěpení virových proteinů Gag-Pol v buňkách infikovaných viry HIV-1, čímž brání tvorbě zralých virionů a infikování dalších buněk.

Antivirová aktivita in vitro: atazanavir vykazuje anti-HIV-1 aktivitu (včetně všech testovaných druhů) a anti-HIV-2 aktivitu v buněčné kultuře.

Rezistence

Antiretrovirová léčba dříve neléčených dospělých pacientů

V klinických studiích antiretrovirové léčby u dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni neposíleným atazanavirem, je substituce I50L, někdy v kombinaci se změnou A71V, známkou substituce pro rezistenci na atazanavir. Stupeň rezistence na atazanavir se pohyboval v rozmezí 3,5 až 29násobku bez důkazů pro fenotypovou zkříženou rezistenci na ostatní PI. V klinických studiích antiretrovirové léčby dříve neléčených pacientů léčených posíleným atazanavirem se substituce I50L neobjevila u žádného pacienta bez výchozích substitucí PI. Substituce N88S byla vzácně zaznamenána u pacientů s virologickým selháním léčených atazanavirem (s nebo bez ritonaviru). Zatímco její výskyt s jinými substitucemi proteáz může být jednou z příčin snížené citlivosti na atazanavir, samotná N88S v klinických studiích nevedla vždy k fenotypové rezistenci vůči atazanaviru anebo měla stálý vliv na klinickou účinnost.

Tabulka 3. Substitute de novo v léčbě dosud neléčených pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 138, 96 týdnů)

| Frekvence | de novo substitute PI (n=26) ^a |
|-----------|---|
| >20% | žádná |
| 10-20% | žádná |

^a počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA \geq 400 kopií/ml).

Substituce M184I/V se objevila u 5/26 pacientů s virologickým selháním léčených REYATAZ/ritonavirem a u 7/26 pacientů s virologickým selháním léčených lopinavirem/ritonavirem.

Antiretrovirová léčba léčených dospělých pacientů

Mezi 100 izoláty, získaných od pacientů ze studií 009, 043 a 045 již dříve podstupivších antiretrovirovou léčbu obsahující buď atazanavir, atazanavir + ritonavir nebo atazanavir + sachinavir, a která byla označená jako neúspěšná, byl potvrzen rozvoj rezistence na atazanavir. U 60 izolátů od pacientů léčených buď atazanavirem nebo atazanavirem + ritonavirem, 18 (30%) se objevil 150L fenotyp, předtím popsáný u pacientů bez předchozí léčby.

Tabulka 4. Substitute de novo v léčbě pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 045, 48 týdnů)

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

^a počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA \geq 400 kopií/ml).

^b 10 pacientů mělo výchozí fenotypovou rezistenci na atazanavir + ritonavir (násobenou změnou [FC]>5.2). Citlivost FC v buněčné kultuře závislé na referenčním nekontrolovaně rostoucím typu byla analyzována použitím PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornie, USA)

Žádná ze substitucí de novo (viz Tabulka 4) není specifická pro atazanavir a může reflektovat znovu objevení rezistence skryté během léčby atazanavirem + ritonavirem u již dříve léčených pacientů ze studie 045.

K rezistenci u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými prostředky dochází hlavně kumulací velkých a malých substitucí vedoucích k rezistenci již dříve popsáných, které způsobují rezistenci na inhibitory proteáz.

Klinické výsledky

U dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky

Studie 138 je mezinárodní randomizovaná, otevřená, multicentrická, prospektivní studie zahrnující 883 pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky a srovnávající REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) s lopinavirem/ritonavirem (400 mg/100 mg dvakrát denně), každý v kombinaci s fixní dávkou tenofovir-disoproxil-fumarát/emtricitabin (300 mg/200 mg tablety jednou denně). Rameno REYATAZ/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s ramenem lopinavir/ritonavir, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (Tabulka 5).

Analýza údajů z 96 týdnů léčby ukázala přetrvávání antivirové aktivity (Tabulka 5).

Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm³ (rozmezí: 2 až 810 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 log₁₀ kopií/ml (v rozmezí: 2,6 až 5,88 log₁₀ kopií/ml). Rameno REYATAZ/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s lopinavirem/ritonavirem, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48: 78% pacientů užívajících REYATAZ/ritonavir ve srovnání se 76% pacientů užívajících lopinavir/ritonavir (rozdíl odhadu ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%]) dle potvrzené virologické odpovědi (CVR) ten kdo nedokončil léčbu (Non-completer) = selhání (NC = F) definice odpovědi.

V analýze dle protokolu který vyřadil pacienty, kteří nedokončili doporučený cyklus léčby (tj. pacienti, kteří přerušili léčbu před 48. týdnem, kdy došlo k vyhodnocení HIV RNA) a pacienty s

velkými odchylkami od protokolu, byl podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu 86% (338/392) v rameni REYATAZ/ritonavir a 89% (332/372) v rameni lopinavir/ritonavir (rozdíl odhadu ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%]).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii 138^a

| Parametr | REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg jednou denně) n=440 | | Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443 | |
|--|---|---------------|--|---------------|
| | týden 48 | týden 96 | týden 48 | týden 96 |
| HIV RNA <50 kopií/ml, % | | | | |
| Všichni pacienti ^d | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Odhad rozdílu [95% CI] ^d | týden 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] týden 96: 6,1% [0,3%, 12,0%] | | | |
| Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu ^e | 86 (n=392 ^f) | 91 (n=352) | 89 (n=372) | 89 (n=331) |
| Odhad rozdílu ^e [95% CI] | týden 48: -3% [-7,6%, 1,5%] týden 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%] | | | |
| HIV RNA <50 kopií/ml, % z výchozí charakteristiky^d | | | | |
| HIV RNA <100 000 kopií/ml | 82 (n=217) | 75 (n=217) | 81 (n=218) | 70 (n=218) |
| ≥100 000 kopií/ml | 74 (n=223) | 74 (n=223) | 72 (n=225) | 66 (n=225) |
| CD4 počet <50 buněk/mm ³ | 78 (n=58) | 78 (n=58) | 63 (n=48) | 58 (n=48) |
| 50 až <100 buněk/mm ³ | 76 (n=45) | 71 (n=45) | 69 (n=29) | 69 (n=29) |
| 100 až <200 buněk/mm ³ | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
| ≥ 200 buněk/mm ³ | 80 (n=222) | 76 (n=222) | 80 (n=228) | 69 (n=228) |
| Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, log₁₀ kopií/ml | | | | |
| Všichni pacienti | -3,09 (n=397) | -3,21 (n=360) | -3,13 (n=379) | -3,19 (n=340) |
| Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm³ | | | | |
| Všichni pacienti | 203 (n=370) | 268 (n=336) | 219 (n=363) | 290 (n=317) |
| Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm³ z výchozí charakteristiky | | | | |
| HIV RNA <100 000 kopií/ml | 179 (n=183) | 243 (n=163) | 194 (n=183) | 267 (n=152) |
| ≥100 000 kopií/ml | 227 (n=187) | 291 (n=173) | 245 (n=180) | 310 (n=165) |

^a Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm³ (rozmezí 2 až 810 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 2,6 až 5,88 log₁₀ kopií/ml)

^b REYATAZ/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

^c Lopinavir/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

^d Analýza "intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

^e Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu: vyřazení pacienti, kteří nedokončili léčbu, a pacienti s velkými odchylkami od protokolu.

^f Počet hodnotitelných pacientů.

U dospělých pacientů již léčených antiretrovirotiky

Studie 045 je randomizovaná, multicentrická studie srovnávající REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jednou denně) a REYATAZ/sachinavir (400/1 200 mg jednou denně) s kombinací lopinaviru + ritonaviru (kombinace fixních dávek 400/100 mg dvakrát denně), každá v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz body 4.5 a 4.8) a jedním NRTI u pacientů s virologickým selháním při dvou nebo více předchozích antiretrovirových terapeutických režimech obsahujících nejméně jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientů představoval průměrný čas předchozí antiretrovirové expozice 138 týdnů pro PI, 281 týdnů pro NRTI a 85 týdnů pro NNRTI. Při zahájení 34% pacientů dostávalo PI a 60% dostávalo NNRTI. 15 ze 120 pacientů (13%) v léčebné větvi REYATAZ + ritonavir a 17 ze 123 pacientů (14%) větve lopinavirové + ritonavirové mělo 4 nebo více PI substitucí L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U 32% pacientů ve studii byl nalezen virový kmen s méně než dvěma substitucemi NRTI.

Primárním cílovým parametrem byl průměrný časový rozdíl ve změnách hodnot HIV RNA proti výchozím hodnotám v průběhu 48 týdnů (Tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48^a a v týdnu 96 (studie 045)

| Parametr | ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg jednou denně) n=120 | | LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=123 | | Průměrný rozdíl v čase ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d] | |
|--|--|-----------------|---|-----------------|--|-----------------------|
| | Týden 48 | Týden 96 | Týden 48 | Týden 96 | Týden 48 | Týden 96 |
| Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, log₁₀ kopií/ml | | | | | | |
| Všichni pacienti | -1,93 (N=90 ^e) | -2,29 (n=64) | -1,87 (n=99) | -2,08 (n=65) | 0,13 [-0,12, 0,39] | 0,14 [-0,13, 0,41] |
| HIV RNA <50 kopií/ml, %^f (respondent/hodnotitelný) | | | | | | |
| Všichni pacienti | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| HIV RNA <50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,^{f, g} % (respondent/hodnotitelný) | | | | | | |
| 0-2 | 44 (28/63) | 41 (26/63) | 56 (32/57) | 48 (26/54) | NA | NA |
| 3 | 18 (2/11) | 9 (1/11) | 38 (6/16) | 33 (5/15) | NA | NA |
| ≥ 4 | 27 (12/45) | 24 (11/45) | 28 (14/50) | 20 (10/49) | NA | NA |
| Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm³ | | | | | | |
| Všichni pacienti | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

^a Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 337 buněk/mm³ (rozmezí: 14 až 1 543 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,4 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 2,6 až 5,88 log₁₀ kopií/ml).

^b ATV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

^c LPV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

^d Interval spolehlivosti.

^e Počet hodnotitelných pacientů.

^f Analýza "intent-to-treat", s chybějícími hodnotami považovanými za selhání. Respondenti na LPV/RTV, kteří dokončili léčbu před týdnem 96, byli z analýzy týdne 96 vyřazeni. Procento pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml bylo 53% a 43% pro ATV/RTV a 54% a 46% pro LPV/RTV v týdnech 48 a 96.

^g Zvolené substituce zahrnovaly jakoukoliv změnu na pozicích L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, a L90 (0-2, 3, 4 nebo více) od výchozích hodnot.

NA = nepoužitelné (not applicable).

Během 48 týdnů léčby průměrné změny od výchozích hladin HIV RNA byly pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir + ritonavir podobné (ne však horší). Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování (průměrný časový rozdíl 0,11, 97,5% interval konfidence [-0,15, 0,36]). Podle "as-treated" analýzy, vyjímaje chybějící hodnoty, byly podíly pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) ve větvi REYATAZ +ritonavir 55% (40%) a ve větvi lopinavir + ritonavir 56% (46%).

Během 96 týdnů léčby průměrné změny HIV RNA oproti výchozím hodnotám pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir+ritonavir splnily kritéria pro neinferioritu na základě pozorovaných případů. Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování. Podle „as-treated“ analýzy s vyjmutím chybějících hodnot byl podíl pacientů s HIV RNA <400 kopií/ml (<50 kopií/ml) pro REYATAZ + ritonavir 84% (72%) a pro lopinavir+ritonavir 82% (72%). Je důležité poukázat na to, že v době 96-týdenní analýzy zůstalo ve studii 48% všech pacientů.

Ukázalo se, že REYATAZ se saquinavirem je méně účinný než lopinavir + ritonavir.

Pediatriká populace

Pediatriké studie zkoušející REYATAZ tobolky

Zhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti přípravku REYATAZ bylo provedeno na základě údajů z otevřené, multicentrické klinické studie AI424-020 vedené u pacientů ve věku od 3 měsíců až do 21 let. Celkem v této studii 182 pediatrických pacientů (81 dosud bez antiretrovirové léčby a 101 s předchozí antiretrovirovou terapií) dostávalo jednou denně REYATAZ (tobolky nebo prášek) s ritonavirem nebo bez ritonaviru, v kombinaci s dvěma NRTI.

Klinické údaje získané z této studie nejsou dostatečné, aby podpořily užívání atazanaviru (s nebo bez ritonaviru) u dětí mladších 6 let.

Údaje o účinnosti pozorované u 41 dětských pacientů od 6 let až do věku 18 let, kteří dostávali REYATAZ tablety s ritonavirem jsou uvedeny v Tabulce 7. U dětských dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 344 buněk/mm³ (rozmezí: 2 až 800 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV 1 RNA byla 4,67 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 3,70 až 5,00 log₁₀ kopií/ml). U již léčených pediatrických pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 522 buněk/mm³ (rozmezí: 100 až 1157 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV 1 RNA byla 4,09 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 3,28 až 5,00 log₁₀ kopií/ml).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti (pediatrickí pacienti ve věku 6 let až do 18 let) v týdnu 48 (Studie AI424-020)

| Parametr | Dosud neléčení pacienti REYATAZ tablety/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=16 | Pacienti již léčení REYATAZ tablety/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=25 |
|---|---|---|
| HIV RNA <50 kopií/ml, %^a | | |
| Všichni pacienti | 81 (13/16) | 24 (6/25) |
| HIV RNA <400 kopií/ml, %^a | | |
| Všichni pacienti | 88 (14/16) | 32 (8/25) |
| Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buněk/mm³ | | |
| Všichni pacienti | 293 (n=14 ^b) | 229 (n=14 ^b) |
| HIV RNA <50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,^c % (respondent/hodnotitelný^d) | | |
| 0-2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥ 4 | NA | 0 (0/3) |

^a Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

^b Počet hodnotitelných pacientů.

^c PI hlavní L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI méně závažné: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Zahrnuje pacienty s výchozími hodnotami rezistence.

NA = nepoužitelné (not applicable).

Pediatrické studie hodnotící REYATAZ perorální prášek

Vyhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a virologické odpovědi přípravku REYATAZ perorálního prášku bylo založeno na údajích ze dvou otevřených, multicentrických klinických studií.

- AI424-397 (PRINCE I): U pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 6 let věku
 - AI424-451 (PRINCE II): U pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku
- V těchto studiích dostávalo 155 pacientů (59 dosud bez antiretrovirové léčby a 96 s předchozí antiretrovirovou terapií) jednou denně přípravek REYATAZ perorální prášek a ritonavir, v kombinaci se dvěma NRTI.

Pro zařazení do kterékoliv ze studie museli mít dosud neléčení pacienti genotypovou citlivost na přípravek REYATAZ se dvěma NRTI, a již léčení pacienti museli mít zdokumentovány genotypovou a fenotypovou citlivost při screeningu na přípravek REYATAZ s alespoň 2 NRTI. Pacienti léčení v minulosti pouze antiretrovirovou léčbou *in utero* nebo *intra partum*, byli považováni za dosud neléčené. Pacienti, kteří byli již léčení přípravkem REYATAZ nebo REYATAZ/ritonavir kdykoliv před zařazením do studie, nebo kteří měli v anamnéze předchozí selhání léčby na dva nebo více inhibitorů proteázy, rezistenci na inhibitory proteázy či předchozí výskyt srdečních abnormalit, byli z hodnocení vyřazeni. Rezistence na inhibitory proteázy byla definována jako genotypová rezistence na atazanavir nebo rezistence na jednu ze složek lékové kostry založené na NRTI podle kritérií 1) jakákoliv hlavní mutace: I50L, I84V, N88S, a 2) ≥ 2 z následujících menších mutací či mutací zkřížené rezistence: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Ve 48. týdnu byla hodnocena účinnost u 134 dětských pacientů ve věku od 3 měsíců do méně než 11 let, kteří dostávali REYATAZ perorální prášek v kombinaci s ritonavirem. Údaje jsou uvedeny v Tabulce 8. U pediatrických dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 930 buněk/mm³ (rozmezí: 46 až 2 291 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická HIV 1 RNA byla 4,81 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 3,4 až 5,9 log₁₀ kopií/ml). U již léčených pediatrických pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 1 441 buněk/mm³ (rozmezí: 84 až 5 703 buněk/mm³) a průměrná výchozí plazmatická HIV 1 RNA byla 4,67 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 2,0 až 5,9 log₁₀ kopií/ml).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti perorálního prášku (pediatričtí pacienti od 3 měsíců věku vážící alespoň 5 kg v týdnu 48 (Studie AI424-397 a AI424-451))

| Parametr | Dosud neléčení pacienti REYATAZ prášek/ritonavir n=52 | Pacienti již léčení REYATAZ prášek/ritonavir n=82 |
|--|---|---|
| HIV RNA <50 kopií/ml, %^a | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 33 (4/12) | 52 (17/33) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 59 (13/22) | 35 (6/17) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 61 (11/18) | 57 (17/30) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 50,0 (1/2) |
| HIV RNA <400 kopií/ml, %^a | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 75 (9/12) | 61 (20/33) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 82 (18/22) | 59 (10/17) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 78 (14/18) | 67 (20/30) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 50,0 (1/2) |
| Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm³ | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 293 (n=7) | 63 (n=16) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 293 (n=11) | 307 (n=8) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 305 (n=9) | 374 (n=12) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 213 (n=1) |

^a Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: u HIV infikovaných pacientů (n = 33, kombinované studie) opakované dávky přípravku REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru podávané jednou denně s jídlem vedly ke geometrickému průměru (CV%) hodnoty C_{max} pro atazanavir 4 466 (42%) ng/ml, čehož bylo dosaženo přibližně za 2,5 hodiny. Geometrický průměr (CV%) pro hodnoty atazanaviru C_{min} a AUC byla 654 (76%) ng/ml, resp. 44 185 (51%) ng•h/ml.

Vliv stravy: souběžné podávání přípravku REYATAZ a ritonaviru s jídlem optimalizovalo biologickou dostupnost atazanaviru. Souběžné podání jedné dávky 300 mg přípravku REYATAZ a dávky 100 mg ritonaviru vedlo k 33% zvýšení hodnoty AUC a k 40% zvýšení jak C_{max}, tak i 24hodinové koncentrace atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno. Souběžné podání s jídlem o vysokém obsahu tuku neovlivnilo hodnotu AUC atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno a hodnota C_{max} byla pod 11% hodnoty nalačno. Hodnota 24hodinové koncentrace po vysoce tučném jídle byla zvýšena zhruba o 33% vzhledem k opožděné absorpci; medián T_{max} se zvýšil z 2,0 na 5,0 hodin. Podání přípravku REYATAZ s ritonavirem buď s lehkým jídlem nebo s jídlem o vysokém obsahu tuku snížilo koeficient změny AUC a C_{max} na přibližně 25% v porovnání se stavem nalačno. Aby se zlepšila biologická dostupnost a minimalizovala variabilita, má se REYATAZ užívat s jídlem.

Distribuce: atazanavir se vázal asi z 86% na lidské sérové proteiny v koncentračním rozsahu 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir se vázal jak na alfa-1-acidoglykoprotein (AAG) tak na albumín v podobném rozsahu (89% a 86% při 1 000 ng/ml). Ve studii opakovaného podávání HIV-infikovaným pacientům

byl po podávání dávky 400 mg jednou denně spolu s lehkým jídlem po dobu 12 týdnů atazanavir nalezen v cerebrospinálním moku a ve spermatu.

Metabolizmus: studie na lidech a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že atazanavir je metabolizován izoenzymem CYP3A4 na metabolity oxygenací. Metabolity se poté vylučují do žluče buď jako volné nebo jako metabolity glukuronidované. Další méně významné metabolické cesty představuje N-dealkylace a hydrolýza. V plazmě byly určeny dva méně významné metabolity atazanaviru. Žádný z metabolitů nevykazoval *in vitro* antivirovou aktivitu.

Eliminace: po podání jednotlivé 400 mg dávky ¹⁴C-atazanaviru se ve stolici a v moči zjistilo 79% a 13% celkové radioaktivity. Přibližně 20% a 7% podaného léčiva bylo ve stolici a v moči nalezeno v nezměněné podobě. Průměrná exkrece nezměněného léčiva močí po 2týdenním podávání 800 mg jednou denně představovala 7%. U pacientů infikovaných HIV virem (n = 33, kombinované studie) byl průměrný poločas v rámci dávkovacího intervalu atazanaviru 12 hodin v rovnovážném stavu po podání 300 mg denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, s lehkým jídlem.

Linearita/nelinearita: Farmakokinetika atazanaviru byla hodnocena u zdravých dospělých dobrovolníků a u pacientů infikovaných HIV; byly pozorovány významné rozdíly mezi oběma skupinami. Farmakokinetika atazanaviru ukazuje jeho nelineární dispozici.

Zvláštní skupiny populace

Porucha funkce ledvin: u zdravých subjektů bylo ledvinami vyloučeno přibližně 7% atazanaviru z podané dávky v nezměněné podobě. Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data získaná od pacientů s renální insuficiencí, kteří užívali přípravek REYATAZ s ritonavirem. REYATAZ (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů se závažným renálním poškozením (n=20), včetně pacientů na hemodialýze, při opakovaném podávání dávky 400 mg jednou denně. Ačkoliv tato studie měla některá omezení (např. koncentrace volné látky nebyly sledovány), výsledky naznačily, že farmakokinetické parametry atazanaviru byly sníženy o 30% až 50% u pacientů na hemodialýze oproti pacientům s normální funkcí ledvin. Mechanismus tohoto poklesu není znám (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater: atazanavir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Nebyl sledován dopad poškozené funkce jater na farmakokinetiku atazanaviru v dávce 300 mg s ritonavirem. Očekávají se zvýšené koncentrace atazanaviru podaného s nebo bez ritonaviru u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3, a 4.4).

Věk/pohlaví: studie farmakokinetiky atazanaviru, která proběhla u 59 zdravých mužů a žen (29 mladých, 30 starších) neprokázala klinicky významné rozdíly mezi osobami různého věku nebo pohlaví.

Rasa: farmakokinetická analýza vzorků populace získaných z klinických studií fáze II prokázala, že neexistuje rasové ovlivnění farmakokinetiky atazanaviru.

Těhotenství:

Farmakokinetická data u žen infikovaných HIV užívajících REYATAZ tvrdé tobolky s ritonavirem jsou uvedena v tabulce 9.

Tabulka 9: Farmakokinetika ustáleného stavu atazanaviru s ritonavirem u HIV infikovaných sytých těhotných žen

| | atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg | | |
|---|--|-----------------------|----------------------------------|
| Farmakokinetický parametr | 2. trimestr (n=9) | 3. trimestr (n=20) | po porodu ^a (n=36) |
| C_{max} ng/ml geometrický průměr (CV%) | 3729,09 (39) | 3291,46 (48) | 5649,10 (31) |
| AUC ng•h/ml geometrický průměr (CV%) | 34399,1 (37) | 34251,5 (43) | 60532,7 (33) |
| C_{min} ng/ml ^b geometrický průměr (CV%) | 663,78 (36) | 668,48 (50) | 1420,64 (47) |

^a Bylo zjištěno, že vrcholová koncentrace atazanaviru a jeho plochy pod křivkami (AUC) byly přibližně o 26-40 % vyšší v období po porodu (4.-12. týden) než hodnoty, které byly dříve nalezeny u HIV infikovaných netěhotných žen. Minimální plazmatické koncentrace atazanaviru byly přibližně 2x vyšší v období po porodu ve srovnání s hodnotami dříve pozorovanými u HIV infikovaných netěhotných pacientek.

^b C_{min} je koncentrace po 24 hodinách po podání.

Pediatrická populace

Byla pozorována tendence k vyšší clearance u mladších dětí po normalizaci na tělesnou hmotnost. Jako výsledek byl pozorován vyšší poměr mezi vrcholovými koncentracemi a minimálními koncentracemi na konci dávkovacího intervalu; ačkoliv při doporučeném dávkování se očekávají geometrické průměry expozice atazanaviru (C_{min} , C_{max} a AUC) u pediatrických pacientů podobné jako ty pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek, prováděných na myších, potkanech a psech, byly nálezy týkající se atazanaviru obecně vázány na játra a zahrnovaly obvykle minimální až střední zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů, hepatocelulární vakuolizaci a hypertrofii, a - pouze u myších samic- nekrózu jednotlivých jaterních buněk. Systémové expozice atazanaviru u myších samců, potkanů a psů dávkami spojenými s hepatickými změnami, byly přinejmenším stejné jako ty, které byly nalezeny u lidí při dávkách 400 mg jednou denně. Expozice atazanaviru, která u myších samic vyvolávala nekrózu jednotlivých buněk byla 12krát vyšší, než expozice u lidí při dávce 400 mg jednou denně. Minimální až mírný vzestup cholesterolu v séru a glukosy byl zaznamenán u potkanů, ale ne u myší a psů.

Ve studiích *in vitro*, při koncentraci atazanaviru (30 μ M) odpovídající 30násobku C_{max} koncentrace nevázaného léčiva u lidí, byly draslíkové kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) inhibovány z 15%. Podobné koncentrace atazanaviru ve studiích s králíčky Purkyňovými vlákny prodloužily dobu trvání akčního potenciálu (APD₉₀) o 13%. Elektrokardiografické změny (sinusová bradykardie, prodloužení PR intervalu, prodloužení QT intervalu a rozšíření QRS komplexu) byly pozorovány jen v počáteční 2týdenní studii perorální toxicity uskutečněné na psech. Následné 9měsíční studie perorální toxicity na psech neprokázaly elektrokardiografické změny související s lékem. Klinická relevance těchto neklinických dat není známa. Potenciální účinky tohoto léčiva na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8). Možnost prodloužení PR intervalu je nutno brát v úvahu při předávkování (viz bod 4.9).

Ve studii fertility a časných embryonálních vývojových stádií u potkanů změnil atazanavir cyklus říje bez efektu na páření nebo fertilitu. Žádné teratogenní vlivy nebyly pozorovány u potkanů a králíků při dávkách pro matku již toxických. Ve studii na březích samicích králíka byly pozorovány u mrtvých nebo skonávajících samic těžké žaludeční a intestinální léze při podávání dávek samicím, které 2-4 krát převyšovaly nejvyšší dávky podávané ve studii sledující rozhodující stadia embryonálního vývoje. Při hodnocení vlivu atazanaviru na pre- a postnatální vývoj u potkanů bylo zjištěno, že dávky,

pro samice již toxické, způsobovaly přechodné snížení hmotnosti mláďat. Systémová expozice atazanaviru při podávání dávek, které byly již pro samice toxické, byla přinejmenším stejná nebo o něco vyšší než ta, která byla zjištěna u lidí při podávání 400 mg jednou denně.

Atazanavir byl negativní v Amesově testu reverzní mutace, ale indukoval chromozomální aberace *in vitro* jak bez, tak i s metabolickou aktivací. V *in vivo* studiích na potkanech atazanavir neovlivňoval mikrojádra v kostní dřeni, nepoškozoval DNA v duodenu (comet assay) nebo neočekávanou DNA reparaci v játrech při plazmatických a tkáňových koncentracích, převyšující ty, které byly klastogenní *in vitro*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity atazanaviru na myších a potkanech byl pozorován zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů pouze u myších samic. Zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů u myších samic je pravděpodobně následek cytotoxických změn, manifestujících se jako prostá nekróza buněk a tento nálezn je považován za irelevantní u lidí při zamýšlených terapeutických expozicích. U myších samců a potkanů nebyly žádné známky kancerogenního působení nalezeny.

Atazanavir zvyšoval *in vitro* opacitu hovězí rohovky ve studii dráždivosti očí, což naznačuje, že by mohl mít v přímém styku s očima dráždivé účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E951)
Sacharóza
Pomerančovovanilkové aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po smíchání perorálního prášku s jídlem či pitím má být směs uchovávána po dobu maximálně jedné hodiny při teplotě nepřesahující 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

REYATAZ perorální prášek má být uchováván v původním sáčku a ten nemá být otevírán do doby těsně před užitím.

Doba použitelnosti po smíchání léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zatavený vrstvený sáček (polyester/aluminium/polyethylen).

Jedna krabička obsahuje 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Návod k použití:

Velikost dávky a počet sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek se určuje na základě tělesné hmotnosti (viz bod 4.2.).

1. Před smícháním s jídlem nebo pitím je potřeba sáčkem klepnout, aby došlo k vyrovnání prášku v sáčku. Použijte čisté nůžky k rozstřížení sáčku podél tečkami vyznačené linie.
2. Dávkování pro vybranou možnost smíchání a podání s tekutou kojeneckou stravou, jídlem či pitím, je uvedeno níže. Může být použit i větší objem či množství tekuté kojenecké stravy, jídla či pití. Je třeba zajistit, aby dítě/pacient snědl(o) nebo vypil(o) všechnu kojeneckou stravu, jídlo či pití, která obsahuje prášek.

A: Smíchání doporučeného počtu sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s tekutou kojeneckou stravou v malém šálku či nádobce určené k podání léčiva s použitím perorální stříkačky, kterou je možné dostat od lékárníka:

- Ke smíchání obsahu daného množství sáčků (4-5 sáčků dle tělesné hmotnosti kojence) s 10 ml připravené tekuté kojenecké stravy v pohárku či malé nádobce určené k podání léčiva se používá lžička. Celý objem směsi se natáhne do perorální stříkačky a je podán do oblasti levé či pravé vnitřní strany tváře kojence. Poté se dalších 10 ml kojenecké stravy nalije znovu do pohárku či malé nádoby určené k podání léku, ve které se směs připravovala, aby se vypláchl zbývající REYATAZ perorální prášek. Tato zbývající směs se natáhne do perorální stříkačky a podá se buď do levé či pravé vnitřní strany tváře kojence.

B: Smíchání doporučeného počtu sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s nápojem jako je mléko či voda v malém šálku na pití:

- Ke smíchání obsahu daného množství sáčků s 30 ml nápoje se používá lžička. Dítě vypije směs. Poté se do šálku na pití přidá dalších 15 ml nápoje pro vypláchnutí a opětovné smíchání. Dítě vypije zbylou směs.
- Je-li ke smíchání použita voda, doporučuje se podávání současně s jídlem.

C: Smíchání doporučeného množství sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s jídlem jako je jablečná přesnídávka či jogurt v malé nádobě:

- Obsah sáčků se smíchá s jednou polévkovou lžící jídla. Kojenec či malé dítě se nakrmí touto směsí. Do malé nádoby, ve které byla směs připravena, se přidá další polévková lžice jídla pro promíchání se zbylým práškem. Tímto zbytkem směsi se opět dítě nakrmí.

3. Celá dávka REYATAZ perorálního prášku (smíchaná v tekuté kojenecké stravě, nápoji či jídle) se podá během jedné hodiny po přípravě (směs může zůstat po tuto dobu v místnosti o teplotě ne vyšší než 30 °C).
4. Případná následná dávka kojenecké stravy, nápoje či jídla, může být podána až po konzumaci celé směsi.
5. Ritonavir se podává ihned po podání REYATAZ perorálního prášku.

Pro bližší informace ohledně přípravy a podávání přípravku REYATAZ perorální prášek viz příbalovou informaci, bod Instrukce pro podávání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/267/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 2. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.