

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde
REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde
REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde
REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde

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

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde

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

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde

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

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ kapsułki, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 6 lat i starszych zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.2).

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli

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

Dzieci i młodzież (od 6 do 18 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg)

U dzieci i młodzieży dawkę atazanawiru w postaci kapsułek ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Dawka ta nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Kapsułki produktu REYATAZ muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

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

Masa ciała (kg)	Dawka produktu REYATAZ podawana raz na dobę	Dawka rytonawiru podawana raz na dobę ^a
od 15 do mniej niż 35	200 mg	100 mg
co najmniej 35	300 mg	100 mg

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

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

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

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

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir dyzoproksyl lub antagoniści receptora H_2).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru dyzoproksylu lub antagonisty receptora H_2 , można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir dyzoproksyl, jak i antagonistę receptora H_2 .

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

W okresie poporodowym:

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

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

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

Dzieci (w wieku poniżej 3 miesięcy)

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

Sposób podawania:

Do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Stosowanie w połączeniu z ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

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

Skojarzone stosowanie z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny [np. kwetiapina, lurazydon, alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), lomitapid, alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina] (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie z produktami zawierającymi grazoprewir, w tym z produktami złożonymi zawierającymi elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

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

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby w czasie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i powinni być oni poddani obserwacji klinicznej zgodnie ze standardami postępowania. W przypadku nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

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

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) powoduje zaburzenia lipidowe (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki.

Hiperbilirubinemia

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

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

Wycofanie rytonawiru tylko w ściśle określonych warunkach

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

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

- brak wcześniejszego niepowodzenia wirusologicznego
- niewykrywalny poziom wirerii podczas ostatnich 6 miesięcy stosowania aktualnego schematu leczenia

- szczepki wirusowe bez mutacji związanych z opornością wirusa HIV (RAM) na aktualny schemat leczenia.

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

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

Kamica żółciowa

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

Przewlekła choroba nerek

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z wyjściową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowir dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.8).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ zgłaszano występowanie kamicy nerkowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy z nich wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Niekiedy kamica nerkowa była związana z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i zdarzenia te mogą się ujawnić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

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

Wysypka i zespoły związane

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

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

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

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

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem nie jest zalecane, chyba że ocena korzyść/ryzyko uzasadnia stosowanie worykonazolu.

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

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

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

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

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z inhibitorem pompy protonowej

jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednocześnie zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu.

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

Dzieci

Bezpieczeństwo

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

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność.

Substancje pomocnicze

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi grazoprewir, w tym z produktami złożonymi zawierającymi elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone stężenia grazoprewiru i elbaswiru w osoczu oraz możliwość podwyższonego ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności ALAT związanych ze zwiększonym stężeniem grazoprewiru (patrz punkt 4.3). Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności ALAT wynikającego ze zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem a innymi produktami leczniczymi (zwiększenia zaznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewzmocniony atazanawir, co nie jest zgodne z zalecanym sposobem stosowania tego produktu (patrz punkt 4.4).

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

Tabela 2.: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIW HCV		
Grazoprewir 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanawir C _{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanawir C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprewir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprewir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprewir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Stężenie grazoprewiru było znacznie zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na znaczące zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu oraz związaną z tym możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności ALAT (patrz punkt 4.3).
Elbaswir 50 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanawir C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) Elbaswir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbaswir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbaswir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Stężenie elbaswiru było zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	
Sofosbuwir 400 mg /welpataswir 100 mg /woksylaprewir 100 mg w dawce jednorazowej* (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Sofosbuwir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuwir C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Welpataswir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Welpataswir C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Woksylaprewir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Woksylaprewir C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70-143% Wpływ na narażenie na atazanawir i rytonawir nie był badany. Przewidywany: ↔ Atazanawir ↔ Rytonawir Interakcja pomiędzy produktem REYATAZ z rytonawirem i sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem polega na hamowaniu OATP1B, Pgp i CYP3A4.	Przypuszcza się, że jednoczesne podawanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi woksylaprewir zwiększa stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ ze schematami leczenia zawierającymi woksylaprewir.

Glekaprewir 300 mg /pibrentaswir w dawce 120 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę*)	Glekaprewir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprewir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprewir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentaswir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaswir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaswir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) * Zgłaszano wpływ atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności ALAT wynikającego ze zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych i produktu REYATAZ nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te produkty lecznicze.
Abakawir	Skojarzone podawanie abakawiru i produktu REYATAZ nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	

Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po produkcie REYATAZ przyjętym z posiłkiem. Jednoczesne podawanie stawudyny z produktem REYATAZ nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru, kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	
Fumaran tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoprosylu, co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu. Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i fumaranem tenofowiru dyzoprosylu jest nieznany.	Podczas jednoczesnego stosowania z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu zaleca się podawanie 300 mg produktu REYATAZ z rytonawirem w dawce 100 mg i fumaranem tenofowiru dyzoprosylu w dawce 300 mg (wszystkie w postaci pojedynczych dawek podawanych z posiłkiem).

Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoproksylu, co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoproksylu.	Fumaran tenofowiru dyzoproksylu AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran tenofowiru dyzoproksylu C _{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran tenofowiru dyzoproksylu C _{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu, w tym zaburzeń nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanawir C _{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanawir C _{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*	Skojarzone podawanie efawirenzu i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6%(↓10% ↑26%)*/** Atazanawir C _{max} ↔9%(↓5% ↑26%)*/** Atazanawir C _{min} ↔12%(↓16% ↑49%)*/** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C _{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C _{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C _{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanawir C _{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanawir C _{min} ↓59% (↓73% ↓40%)* * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C _{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i produktu REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC ↑41% Raltegrawir C _{max} ↑24% Raltegrawir C _{12hr} ↑77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.

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

Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19.	Worykonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Worykonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Worykonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanawir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanawir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanawir C_{min} ↓20 % (↓28 % ↓10%) Rytonawir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Rytonawir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Rytonawir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%) U większości pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 należy spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na worykonazol i atazanawir.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Gdy wymagane jest leczenie worykonazolem, należy wykonać badanie genotypu pacjenta pod kątem CYP2C19, jeśli to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy postępować zgodnie z następującymi zaleceniami, odpowiednio do statusu CYP2C19:
Worykonazol 50 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby bez funkcjonalnego allelu CYP2C19.	Worykonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Worykonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Worykonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanawir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanawir C_{max} ↓19% (↓34%↔0,2%) Atazanawir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13%) Rytonawir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Rytonawir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Rytonawir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) U niewielkiej liczby pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19, należy spodziewać się znacznego zwiększenia ekspozycji na worykonazol.	- u pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 zalecane jest ścisłe monitorowanie kliniczne utraty skuteczności zarówno worykonazolu (objawy kliniczne), jak i atazanawiru (odpowiedź wirusologiczna). - u pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19 zalecane jest ścisłe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne działań niepożądanych związanych ze stosowaniem worykonazolu. Jeśli badanie genotypu nie jest możliwe, należy prowadzić pełne monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania flukonazolu i produktu REYATAZ.

LEKI PRZECIWPRAŁKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ.
Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE		

Kwetiapina	Ze względu na hamowanie CYP3A4 przez REYATAZ, należy spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Jednoczesne przyjmowanie kwetiapiny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane, gdyż REYATAZ może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem kwetiapiny. Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu mogą prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Lurazydon	Produkt REYATAZ może zwiększać stężenia lurazydonu w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie lurazydonu z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną toksyczność związaną z lurazydonem (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Bez tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu)		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów przyjmujących fumaran tenofowiru dyzoprosylu, jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	

U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC □2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C _{max} □5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C _{min} □1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem tenofowiru dyzoproksylu w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez fumaranu tenofowiru dyzoproksylu</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
Inhibitory pompy protonowej		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ z rytonawirem i inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C _{max} i C _{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Choć tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze zwiększeniem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	
Leki zobojętniające sok żołądkowy		

Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu.	REYATAZ należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Możliwe zwiększenie stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez REYATAZ i rytonawir.	Skojarzone stosowanie alfuzosyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
<i>Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (ang. direct oral anticoagulants, DOACs)</i>		
Apiksaban Rywaroksaban	Może powodować zwiększenie stężeń apiksabanu i rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i (lub) P-gp przez REYATAZ i(lub) rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp. REYATAZ jest inhibitorem CYP3A4. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania apiksabanu lub rywaroksabanu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Dabigatran	Może powodować zwiększenie stężeń dabigatranu co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania dabigatranu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Edoksaban	Może powodować zwiększenie stężeń edoksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez REYATAZ i(lub) rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Należy zachować ostrożność stosując edoksaban z produktem REYATAZ Należy zapoznać się z punktami 4.2 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego edoksaban dotyczącymi dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp.
<i>Antagoniści witaminy K</i>		

Warfaryna	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ może zwiększyć lub zmniejszyć stężenia warfaryny.	Zaleca się uważne monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas stosowania produktu REYATAZ, zwłaszcza rozpoczynając leczenie.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina	Produkt REYATAZ może zwiększać stężenia karbamazepiny w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Ze względu na indukujące działanie karbamazepiny nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na REYATAZ.	Karbamazepinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ. W razie konieczności należy monitorować stężenia karbamazepiny w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
Fenytoina, fenobarbital	Rytonawir może zmniejszać stężenia fenytoiny i (lub) fenobarbitalu w osoczu w wyniku indukcji CYP2C9 i CYP2C19. Ze względu na efekt tej indukcji na fenytoinę i fenobarbital nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na REYATAZ.	Fenobarbital i fenytoinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z fenytoiną lub fenobarbitalem, może być konieczne dostosowanie dawki fenytoiny lub fenobarbitalu. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
Lamotrygina	Skojarzone stosowanie lamotryginy z produktem REYATAZ i rytonawirem może zmniejszać stężenia lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji UGT1A4.	Lamotryginę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. W razie konieczności należy monitorować stężenia lamotryginy i odpowiednio dostosować dawkę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		

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

KORTYKOSTEROIDY		
Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ z syldenafilem.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z ziołem dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane.

HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C _{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C _{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ/rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
Etynyloestradiol 35 µg + noretyndron (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etynyloestradiol C _{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etynyloestradiol C _{min} ↑91% (↑57% ↑133%) Noretyndron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretyndron C _{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretyndron C _{min} ↑262% (↑157% ↑409%) Zwiększenie ekspozycji na progestageny może prowadzić do związanych z tym działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądziku i plamienia), co może mieć niekorzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentkę.	
LEKI ZMIENIAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomiolizy (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest również metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
<i>Inne leki zmieniające stężenie lipidów</i>		
Lomitapid	Metabolizm lomitapidu jest w dużym stopniu zależny od CYP3A4, z tego powodu jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ w skojarzeniu z rytonawirem może zwiększać jego stężenie.	Jednoczesne stosowanie lomitapidu i produktu REYATAZ z rytonawirem jest przeciwwskazane z powodu możliwego ryzyka dużego zwiększenia aktywności transaminaz i hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i(lub) rytonawir.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem REYATAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru (podawanego z rytonawirem) nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie z produktem REYATAZ z rytonawirem uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ.

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

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

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

- nie zaleca się jednoczesnego podawania z tenofowirem, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, inhibitorami pompy protonowej i buprenorfiną,
- nie zaleca się jednoczesnego podawania z famotydyną, jednak w razie konieczności jej zastosowania atazanawir bez rytonawiru należy podawać albo 2 godziny po podaniu famotydyny, albo 12 godzin przed jej podaniem. Pojedyncza dawka famotydyny nie powinna przekraczać 20 mg, a jej całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg.
- należy wziąć pod uwagę, że

- jednoczesne stosowanie apiksabanu, dabigatranu lub rywaroksabanu z produktem REYATAZ bez rytonawitu może wpływać na stężenia apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
- jednoczesne podawanie worykonazolu z produktem REYATAZ bez rytonawiru może wpływać na stężenie atazanawiru
- jednoczesne podawanie flutykazonu z produktem REYATAZ bez rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia flutykazonu w porównaniu z podawaniem flutykazonu w monoterapii
- w przypadku podawania z produktem REYATAZ bez rytonawiru doustnego leku antykoncepcyjnego zaleca się, aby lek ten zawierał nie więcej niż 30 µg etynyloestradiolu,
- nie jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W badaniu klinicznym AI424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu AI424-182.

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

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

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

Karmienie piersią

Atazanawir jest wykrywany w mleku ludzkim. Jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z wyjściową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowir dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	niezbyt często: nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	niezbyt często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	niezbyt często: depresja, splątanie, lęk, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy; niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenia, amnezja, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku

<i>Zaburzenia oka:</i>	często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca:</i>	niezbyt często: torsade de pointes ^a rzadko: wydłużenie odstępu QTc ^a , obrzęki, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	niezbyt często: nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	niezbyt często: duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, bóle brzucha, nudności, niestrawność; niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie w obrębie jamy brzusznej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wiatry, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: żółtaczka; niezbyt często: zapalenie wątroby, kamica żółciowa ^a , zastój żółci ^a ; rzadko: powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia), zapalenie woreczka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	często: wysypka; niezbyt często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ^{a,b} , obrzęk naczynioruchowy ^a , pokrzywka, łysienie, świąd; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona ^{a,b} , wysypka pęcherzykowo-grudkowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	niezbyt często: zanik mięśni, bóle stawów, bóle mięśni; rzadko: miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, przewlekła choroba nerek ^a ; rzadko: ból nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	często: zmęczenie; niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia; rzadko: zaburzenia chodu

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

b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz: Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie

wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą się ujawnić dopiero wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Parametry metaboliczne

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

Wysypka i zespoły związane

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

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym AI424-020 u dzieci od 3. miesiąca życia do 18 lat, które otrzymywały albo proszek doustny albo kapsułki, średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującym zaburzeniem laboratoryjnym było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ razy GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

W badaniach klinicznych AI424-397 i AI424-451 u dzieci od 3. miesiąca życia do 11 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ w postaci proszku doustnego wynosił 80 tygodni. Nie zgłoszono przypadków zgonu. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach z udziałem dzieci i dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych u dzieci otrzymujących produkt REYATAZ proszek doustny były zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6 \times \text{GGN}$, stopnia 3.-4.; 16%) oraz zwiększona aktywność amylazy (stopnia 3.-4.; 33%), która na ogół nie była spowodowana zaburzeniem czynności trzustki. Zwiększenie aktywności ALAT zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży uczestniczących w tych badaniach niż u dorosłych.

Inne szczególne populacje

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania

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

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

Oporność

Leczenie przeciwwirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

Leczenie przeciwwirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^f Liczba ocenianych pacjentów.

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

Badanie 136 (INDUMA)

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

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

W grupie otrzymującej REYATAZ bez wzmocnienia stwierdzono mniej przypadków przerwania leczenia (1 wobec 4 pacjentów w grupie otrzymującej REYATAZ + rytonawir). W grupie otrzymującej REYATAZ bez wzmocnienia obserwowano również mniej przypadków hiperbilirubinemii i żółtaczki w porównaniu z grupą otrzymującą REYATAZ + rytonawir (odpowiednio 18 i 28 pacjentów).

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

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

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

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

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

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

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

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

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

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

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

ND = nie dotyczy.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wieloośrodkowego badania klinicznego AI424-020 u pacjentów od 3. miesiąca życia do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

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

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

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

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

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

^b Liczba ocenianych pacjentów.

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

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

U pacjentów zakażonych wirusem HIV (n=13) wielokrotne podawanie produktu REYATAZ w dawce 400 mg (bez rytonawiru) raz na dobę w trakcie posiłków prowadziło do uzyskania średniej geometrycznej (CV%) C_{max} atazanawiru wynoszącej 2298 (71) ng/ml, przy czym czas do C_{max} wynosił

około 2,0 godzin. Średnia geometryczna (CV%) C_{min} i AUC atazanawiru wynosiła odpowiednio 120 (109) ng/ml i 14 874 (91) ng•h/ml.

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

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

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

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

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. REYATAZ (bez rytonawiru) oceniano w badaniu obejmującym dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (14 przypadków klasy B w skali Child-Pugh i 2 przypadki klasy C w skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki 400 mg. Średnia wartość $AUC_{(0-\infty)}$ była o 42% większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niż u zdrowych pacjentów. Średni czas półtrwania atazanawiru u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wynosił 12,1 godzin wobec 6,4 godzin u zdrowych pacjentów. Nie badano wpływu zaburzenia czynności

wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub bez rytonawiru będą zwiększone u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

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

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

Ciąża:

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniu włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym 2-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nieklinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w razie przedawkowania (patrz punkt 4.9).

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde

Skład kapsulek: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171)

Niebieski tusz zawierający: szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek, indygotynę (E132)

Biały tusz zawierający: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonowy wodorotlenek, glikol propylenowy, symetykon

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde

Skład kapsulek: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171)

Niebieski tusz zawierający: szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek, indygotynę (E132)

Biały tusz zawierający: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonowy wodorotlenek, glikol propylenowy, symetykon

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde

Skład kapsułek: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171)

Biały tusz zawierający: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonowy wodorotlenek, glikol propylenowy, symetykon.

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

Skład kapsułek: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek żółty, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171)

Biały tusz zawierający: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonowy wodorotlenek, glikol propylenowy, symetykon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde

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

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

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 marca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 lutego 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/08/2020

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 50 mg proszek doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka 1,5 g proszku doustnego zawiera 50 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 63 mg aspartamu; 1305,15 mg sacharozy na saszetkę (1,5 g proszku doustnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek doustny

Białawy lub jasnożółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REYATAZ proszek doustny, podawany z małą dawką rytonawiru, jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg zakażonych wirusem HIV-1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.2).

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i wirusologicznych uzyskanych od dorosłych pacjentów nie można oczekiwać korzyści u pacjentów ze szczepami wirusa opornymi na wiele inhibitorów proteaz (≥ 4 mutacje charakterystyczne dla inhibitorów proteaz (PI)). Wybór produktu REYATAZ do leczenia dorosłych pacjentów i dzieci, u których stosowano już wcześniej leki przeciwretrowirusowe, powinien być oparty na ocenie indywidualnej oporności wirusowej i historii leczenia danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dzieci (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg)

U dzieci dawkę atazanawiru w postaci proszku doustnego i rytonawiru ustala się zależnie od masy ciała, tak jak przedstawiono w Tabeli 1. Produkt REYATAZ w postaci proszku doustnego musi być stosowany z rytonawirem i musi być podawany z pokarmem.

Tabela 1.: Dawka produktu REYATAZ proszek doustny z rytonawirem u dzieci^a (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg)

Masa ciała (kg)	Dawka produktu REYATAZ podawana raz na dobę	Dawka rytonawiru podawana raz na dobę
co najmniej 5 do mniej niż 15	200 mg (4 saszetki ^b)	80 mg ^c
co najmniej 15 do mniej niż 35	250 mg (5 saszetek ^b)	80 mg ^c
co najmniej 35	300 mg (6 saszetek ^b)	100 mg ^d

^a Takie same zalecenia dotyczące czasu przyjmowania i maksymalnych dawek jednocześnie stosowanych inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora H₂ u osób dorosłych dotyczą również dzieci (patrz punkt 4.5).

^b Każda saszetka zawiera 50 mg atazanawiru.

^c Rytonawir roztwór doustny.

^d Rytonawir roztwór doustny lub kapsułka/tabletka.

Produkt REYATAZ w postaci kapsułek jest dostępny dla dzieci w wieku co najmniej 6 lat o masie ciała co najmniej 15 kg i które są w stanie połykać kapsułki (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego REYATAZ kapsułki). Zaleca się zmianę leczenia z produktu REYATAZ proszek doustny na produkt REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjenci będą w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci produktu leczniczego może wymagać zmiany dawki. Należy zapoznać się z tabelą dawkowania danej postaci produktu leczniczego (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego REYATAZ kapsułki).

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

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

Należy spodziewać się dalszego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir, jeśli jest on podawany z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają ekspozycję na ten lek (np. tenofowir dyzoproksyl lub antagoniści receptora H_2).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru dyzoproksylu lub antagonisty receptora H_2 , można rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir dyzoproksyl, jak i antagonistę receptora H_2 .

W okresie poporodowym:

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

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

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

Dzieci (w wieku poniżej 3 miesięcy)

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i nie zaleca się stosowania ze względu na ryzyko żółtaczk i jędr podkomorowych mózgu.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt REYATAZ proszek doustny należy przyjmować/podawać z pokarmem (np. z musuem jabłkowym lub jogurtem) lub z napojami (np. mlekiem, mlekiem modyfikowanym lub wodą) w

przypadku niemowląt, które potrafią pić z kubka. Dla młodszych niemowląt (w wieku poniżej 6 miesięcy), które nie jedzą jeszcze stałych pokarmów ani nie piją z kubka, produkt REYATAZ proszek doustny należy mieszać z mlekiem modyfikowanym i podawać za pomocą strzykawki doustnej, którą można kupić w aptece. Nie zaleca się podawania produktu REYATAZ z mlekiem modyfikowanym w butelce niemowlęcej, gdyż istnieje ryzyko, że pacjent nie przyjmie całej dawki.

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania produktu REYATAZ proszek doustny oraz Instrukcja użycia, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Stosowanie w połączeniu z ryfampicyną i jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

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

Skojarzone stosowanie z lekami, które są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 i mają wąski indeks terapeutyczny [np. kwetiapina, alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, lurazydon, beprydyl, triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności w przypadku pozajelitowego podania midazolamu, patrz punkt 4.5), lomitapid, alkaloidy z grupy ergotaminy, a w szczególności ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina] (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie z produktami zawierającymi grazoprewir, w tym z produktami złożonymi zawierającymi elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby

Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w surowicy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność produktu REYATAZ nie zostało ustalone u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zagrażać życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. Jeśli równocześnie stosowane jest leczenie przeciwwirusowe w wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeśli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

W badaniach klinicznych wykazano, że REYATAZ (z rytonawirem lub bez rytonawiru) zaburzenia lipidowe (dyslipidemia) w mniejszym zakresie niż porównywane leki.

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących REYATAZ występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących REYATAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla

pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu REYATAZ schematy leczenia przeciwretrowirusowego. Nie zaleca się zmniejszenia dawki atazanawiru, ponieważ może to spowodować utratę skuteczności klinicznej i powstanie oporności.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i nie zaleca się takiego stosowania (patrz punkt 4.5).

Kamica żółciowa

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

Przewlekła choroba nerek

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z wyjściową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowir dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.8).

Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ zgłaszano występowanie kamicy nerkowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy z nich wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Niekiedy kamica nerkowa była związana z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

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

Wysypka i zespoły związane

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

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ z atorwastatyną (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ z newirapiną lub efawirenzem (patrz punkt 4.5).

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

Atazanawir jest głównie metabolizowany przez CYP3A4. Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REYATAZ z lekami, które indukują aktywność CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem, chyba że ocena korzyści w stosunku do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu.

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ z rytonawirem i flutykazonu, ani innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie salmeterolu oraz produktu REYATAZ z rytonawirem może powodować nasilenie sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Nie zaleca się skojarzonego stosowania salmeterolu i produktu REYATAZ (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo

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

Skuteczność

Atazanawir z rytonawirem nie są skuteczne wobec szczepów mających liczne mutacje warunkujące oporność.

Substancje pomocnicze

Fenyloketonuria

Produkt REYATAZ proszek doustny zawiera aspartam jako substancję słodzącą. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny i z tego względu może nie być odpowiedni dla osób z fenyloketonurią.

Populacja pacjentów z cukrzycą

Produkt REYATAZ proszek doustny zawiera 1305,15 mg sacharozy w saszetce. W przypadku dawek zalecanych dla dzieci, produkt REYATAZ proszek doustny zawiera 3915,45 mg sacharozy na 150 mg atazanawiru, 5220,60 mg sacharozy na 200 mg atazanawiru, 6525,75 mg sacharozy na 250 mg atazanawiru i 7830,90 mg sacharozy na 300 mg atazanawiru. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu REYATAZ z rytonawirem i z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski zakres terapeutyczny, takimi jak: kwetiapina, lurazydon, alfuzosyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl, triazolam, podawany doustnie midazolam, lomitapid i alkaloidy z grupy ergotaminy, zwłaszcza ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.3). Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi grazoprewir, w tym z produktami złożonymi zawierającymi elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone stężenia grazoprewiru i elbaswiru w osoczu oraz możliwość podwyższonego ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności ALAT związanych ze zwiększonym stężeniem grazoprewiru (patrz punkt 4.3). Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności ALAT wynikającego ze zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem/rytonawirem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy i innymi, nie

przeciwwirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie zaznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”). W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w Tabeli 2., prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej. Co istotne, wiele badań prowadzono stosując niewzmocniony atazanawir, który nie jest zatwierdzonym sposobem stosowania atazanawiru (patrz punkt 4.4).

Tabela 2.: Interakcje między produktem REYATAZ i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIW HCV		
Grazoprewir 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanawir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprewir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprewir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprewir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Stężenie grazoprewiru było znacznie zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na znaczące zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu oraz związaną z tym możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności ALAT (patrz punkt 4.3).
Elbaswir 50 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanawir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanawir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%) Elbaswir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbaswir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbaswir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) Stężenie elbaswiru było zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	

Sofosbuvir 400 mg /welpataswir 100 mg /woksylaprewir 100 mg w dawce jednorazowej* (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Welpataswir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Welpataswir C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Woksylaprewir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Woksylaprewir C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70-143% Wpływ na narażenie na atazanawir i rytonawir nie był badany. Przewidywany: ↔ Atazanawir ↔ Rytanawir Interakcja pomiędzy produktem REYATAZ z rytonawirem i sofosbuvirem/welpataswirem/woksylaprewirem polega na hamowaniu OATP1B, Pgp i CYP3A4.	Przypuszcza się, że jednoczesne podawanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi woksylaprewir zwiększa stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ ze schematami leczenia zawierającymi woksylaprewir.
Glekaprewir 300 mg /pibrentaswir w dawce 120 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę*)	Glekaprewir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprewir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprewir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentaswir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaswir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaswir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) * Zgłaszano wpływ atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.	Skojarzone stosowanie produktu REYATAZ z produktami zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności ALAT wynikającego ze zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Interakcja pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.
Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REYATAZ i rytonawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		

Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	Na podstawie uzyskanych danych i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTI, nie oczekuje się istotnych zmian w ekspozycji na te produkty lecznicze podczas ich jednoczesnego podawania z produktem REYATAZ i rytonawirem.
Abakawir	Skojarzone podawanie abakawiru i produktu REYATAZ z rytonawirem nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg, stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozynę należy przyjmować na czczo 2 godziny po produkcie REYATAZ z rytonawirem przyjętymi z posiłkiem. Nie przewiduje się, aby jednoczesne podawanie stawudyny z produktem REYATAZ i rytonawirem powodowało znaczące zmiany w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru, kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednak podawanie z pokarmem zmniejszało stężenia dydanozyny.	

Fumaran tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoprosylu, co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu. Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) * * W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu (n=39) były porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność produktu REYATAZ i rytonawiru w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i fumaranem tenofowiru dyzoprosylu jest nieznany.	
Fumaran tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoprosylu, co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu.	Fumaran tenofowiru dyzoprosylu AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran tenofowiru dyzoprosylu C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran tenofowiru dyzoprosylu C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z tenofowiru dyzoprosylem, w tym zaburzeń nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*	Nie zaleca się jednoczesnego podawanie efawirenzu i produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenzu. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Interakcja pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. ** W oparciu o porównanie historyczne.	

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Kiedy porównano produkt REYATAZ 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru, może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Interakcja pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania newirapiny i produktu REYATAZ z rytonawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir AUC ↑41% Raltegrawir C_{max} ↑24% Raltegrawir C_{12hr} ↑77% Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Interakcja klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itrakonazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem, nie zaleca się stosowania dużych dawek
Itrakonazol	Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	

	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wspomaganych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że produkt REYATAZ i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itraconazolu.	itraconazolu (>200 mg/dobę).
Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19.	Worykonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Worykonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Worykonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanawir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanawir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanawir C_{min} ↓20 % (↓28 % ↓10%) Rytonawir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Rytonawir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Rytonawir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%) U większości pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 należy spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na worykonazol i atazanawir.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania worykonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Gdy wymagane jest leczenie worykonazolem, należy wykonać badanie genotypu pacjenta pod kątem CYP2C19, jeśli to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy

Worykonazol 50 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby bez funkcjonalnego allelu CYP2C19.	Worykonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Worykonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Worykonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanawir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanawir C_{max} ↓19% (↓34%↔0,2%) Atazanawir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13%) Rytonawir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Rytonawir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Rytonawir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) U niewielkiej liczby pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19, należy spodziewać się znacznego zwiększenia ekspozycji na worykonazol.	postępować zgodnie z następującymi zaleceniami, odpowiednio do statusu CYP2C19: - u pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 zalecane jest ściśle monitorowanie kliniczne utraty skuteczności zarówno worykonazolu (objawy kliniczne), jak i atazanawiru (odpowiedź wirusologiczna). - u pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19 zalecane jest ściśle monitorowanie kliniczne i laboratoryjne działań niepożądanych związanych ze stosowaniem worykonazolu. Jeśli badanie genotypu nie jest możliwe, należy prowadzić pełne monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania flukonazolu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		

Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ryfabutyna C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ryfabutyna C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania produktu REYATAZ i rytonawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwane zwiększenie ekspozycji na ryfabutynę zaleca się zwiększyć kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla produktu REYATAZ i rytonawiru.
Ryfampicyna	Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% AUC atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki produktu REYATAZ lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem REYATAZ i małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE		
Kwetiapina	Ze względu na hamowanie CYP3A4 przez REYATAZ, należy spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Jednoczesne przyjmowanie kwetiapiny z produktem REYATAZ i rytonawirem jest przeciwwskazane, gdyż REYATAZ może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem kwetiapiny. Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu mogą prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).

Lurazydon	Produkt REYATAZ może zwiększać stężenia lurazydonu w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie lurazydonu z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane ze względu na zwiększoną toksyczność związaną z lurazydonem (patrz punkt 4.3).
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Antagoniści receptora H ₂		
Bez tenofowiru		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		Dla pacjentów nieprzyjmujących tenofowiru REYATAZ 300 mg z rytonawirem 100 mg powinien być podawany z antagonistami receptora H ₂ w dawce nie większej niż odpowiadająca 20 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę. Jeżeli konieczne jest podawanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyny dwa razy na dobę lub odpowiednika) należy rozważyć zwiększenie dawki produktu REYATAZ z rytonawirem z 300 mg/100 mg do 400 mg/100 mg.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdrowych ochotników otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanawir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanawir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Z fumanem tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoproksylu)		
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zalecaną dawkę atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		U pacjentów przyjmujących fuman tenofowiru dyzoproksylu, jeśli REYATAZ i rytonawir podawane są jednocześnie z tenofowiru dyzoproksylem oraz antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydyny podawanej dwa razy na dobę.
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanawir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanawir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanawir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanawir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC □2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C _{max} □5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C _{min} □1,3% (↓10% ↑15%)*	

	* Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem tenofowiru dyzoproksylu w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
Inhibitory pompy protonowej		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu REYATAZ z rytonawirem i inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie produktu REYATAZ z rytonawirem i inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu REYATAZ do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanawir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanawir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę Zmniejszenie wartości AUC, C _{max} i C _{min} nie było osłabione, gdy zwiększona dawka produktu REYATAZ i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) była czasowo oddzielona od podania omeprazolu o 12 godzin. Choć tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze zwiększeniem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	
Leki zobojętniające sok żołądkowy		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu w wyniku zwiększenia pH soku żołądkowego.	Produkt REYATAZ i rytonawir należy podawać 2 godziny przed podaniem lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		

Alfuzosyna	Możliwe zwiększenie stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Jednoczesne stosowanie alfuzosyny z produktem REYATAZ i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
<i>Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (ang. direct oral anticoagulants, DOACs)</i>		
Apiksaban Rywaroksaban	Może powodować zwiększenie stężeń apiksabanu i rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i (lub) P-gp przez REYATAZ i(lub) rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp. REYATAZ jest inhibitorem CYP3A4. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania apiksabanu lub rywaroksabanu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Dabigatran	Może powodować zwiększenie stężeń dabigatranu co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania dabigatranu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
Edoksaban	Może powodować zwiększenie stężeń edoksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez REYATAZ i(lub) rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy REYATAZ hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Należy zachować ostrożność stosując edoksaban z produktem REYATAZ Należy zapoznać się z punktami 4.2 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego edoksaban dotyczącymi dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp.
<i>Antagoniści witaminy K</i>		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może spowodować zmniejszenie lub, rzadziej, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).	Zaleca się uważne monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru, zwłaszcza rozpoczynając leczenie.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Karbamazepina	Produkt REYATAZ i rytonawir może zwiększać stężenia karbamazepiny w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Ze względu na indukujące działanie karbamazepiny nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na REYATAZ i rytonawir.	Karbamazepinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. W razie konieczności należy monitorować stężenia karbamazepiny w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
Fenytoina, fenobarbital	Rytonawir może zmniejszać stężenia fenytoiny i (lub) fenobarbitalu w osoczu w wyniku indukcji CYP2C9 i CYP2C19. Ze względu na efekt tej indukcji na fenytoinę i fenobarbital nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na REYATAZ.	Fenobarbital i fenytoinę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. W przypadku skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z fenytoiną lub fenobarbitalem, może być konieczne dostosowanie dawki fenytoiny lub fenobarbitalu. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
Lamotrygina	Skojarzone stosowanie lamotryginy z produktem REYATAZ i rytonawirem może zmniejszać stężenia lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji UGT1A4.	Lamotryginę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z produktem REYATAZ i rytonawirem. W razie konieczności należy monitorować stężenia lamotryginy i odpowiednio dostosować dawkę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Irynotekan	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z irynotekanem pacjentów należy ściśle monitorować w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z irynotekanem.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		

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

Propionian flutykazonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę)	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutykazonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Nie wiadomo, czy ogólnoustrojowa ekspozycja na duże stężenia flutykazonu wywiera wpływ na stężenie rytonawiru w osoczu. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawkowania glikokortykosteroidów ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów stopniowego zmniejszania dawki należy dokonywać przez dłuższy okres.
---	--	---

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI

Inhibitory PDE5

Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitorów PDE5 i zwiększenia częstości towarzyszących im działań niepożądanych, takich jak: spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia i priapizm. Interakcja ta jest wynikiem hamowania aktywności CYP3A4.	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji łącznie z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4). Patrz także PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z syldenafilem.
---	--	--

PRODUKTY ZIOŁOWE

Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z ziołem dziurawca zwyczajnego może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Działanie to może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu REYATAZ i rytonawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane.
--	--	--

HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C _{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C _{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz produkt REYATAZ z rytonawirem, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
LEKI ZMIENIAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie produktu REYATAZ i rytonawiru może powodować zwiększenie ich stężenia.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem REYATAZ jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest również metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem REYATAZ nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny pod ścisłą kontrolą bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
<i>Inne leki zmieniające stężenie lipidów</i>		

Lomitapid	Metabolizm lomitapidu jest w dużym stopniu zależny od CYP3A4, z tego powodu jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ w skojarzeniu z rytonawirem może zwiększać jego stężenie.	Jednoczesne stosowanie lomitapidu i produktu REYATAZ z rytonawirem jest przeciwwskazane z powodu możliwego ryzyka dużego zwiększenia aktywności transaminaz i hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i(lub) rytonawir.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania salmeterolu z produktem REYATAZ i rytonawirem (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Stężenia atazanawiru (podawanego z rytonawirem) nie były istotnie zmienione.	Równoczesne stosowanie z produktem REYATAZ z rytonawirem uzasadnia potrzebę klinicznego monitorowania działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że mała dawka rytonawiru (100 mg podawane 2 razy na dobę) nie miała istotnego wpływu na stężenia metadonu, nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji w czasie równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania metadonu i produktu REYATAZ z rytonawirem.
PŁUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z produktem REYATAZ i rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i(lub) rytonawir.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu podawanego jednocześnie z produktem REYATAZ i rytonawirem w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie z syldenafilem, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		

Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu REYATAZ z rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie produktem REYATAZ z rytonawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4, można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy jednocześnie podawać produktu REYATAZ i rytonawiru z triazolamem lub doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3), natomiast należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu REYATAZ i rytonawiru z podawanym parenteralnie midazolamem. Stosowanie produktu REYATAZ jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, powinno odbywać się na oddziale intensywnej terapii lub w podobnych warunkach, co pozwoli na ścisłe monitorowanie kliniczne pacjenta i odpowiednie postępowanie medyczne w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
--------------------------------------	--	---

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W badaniu klinicznym AI424-182 produkt REYATAZ z rytonawirem (300/100 mg lub 400/100 mg) w skojarzeniu z zydowudyną z lamiwudyną podawano 41 kobietom w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Sześć z 20 kobiet (30%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących produkt REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono przypadków kwasicy mleczanowej w badaniu AI424-182.

W badaniu obserwowano 40 niemowląt, które otrzymywały profilaktyczne leczenie przeciwtretowirusowe (w skład którego nie wchodził produkt REYATAZ) i miały ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem REYATAZ z rytonawirem w dawce 400/100 mg miało hiperbilirubinemię stopnia 3. lub 4. Nie stwierdzono

objawów patologicznej żółtaczki, a sześć z 40 niemowląt w badaniu otrzymało fototerapię przez maksymalnie 4 dni. Nie stwierdzono przypadku żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodków.

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

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

Karmienie piersią

Atazanawir jest wykrywany w mleku ludzkim. Jako ogólną zasadę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia zakażenia dziecka tym wirusem.

Płodność

W nieklinicznym badaniu na szczurach dotyczącym płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl rujowy bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z wyjściową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowiru dyzoprosyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	niezbyt często: kamica nerkowa ^a , krwimocz, białkomocz, częstomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, przewlekła choroba nerek ^a ; rzadko: ból nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	niezbyt często: powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn (ginekomastia)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	często: zmęczenie; niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia; rzadko: zaburzenia chodu

a Te działania niepożądane zaobserwowano w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak częstości oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na REYATAZ w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2 321).

b W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz: Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą się ujawnić dopiero wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Parametry metaboliczne

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

Wysypka i zespoły związane

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

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTI najczęściej opisywaną nieprawidłowością w wynikach badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej zgłaszane głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) (87%, stopień 1, 2, 3 lub 4). Zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. zanotowano u 37% pacjentów (6% stopień 4). W grupie leczonych wcześniej produktem REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, zwiększenie stężenia w surowicy bilirubiny całkowitej stopnia 3. i 4. wystąpiło u 53% pacjentów. W grupie wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt REYATAZ w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3.-4. wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi nieprawidłowościami o znaczeniu klinicznym (stopnia 3. lub 4.) w wynikach badań laboratoryjnych, opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające REYATAZ i co najmniej jeden lek z grupy NRTI, były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT lub SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy (AspAT lub SGOT) (3%) i zwiększenie aktywności lipazy (3%).

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym AI424-020 u dzieci w wieku od 3. miesiąca życia do 18 lat, które otrzymywały albo proszek doustny albo kapsułki, średni okres leczenia produktem REYATAZ wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci i młodzieży otrzymujących produkt REYATAZ najczęściej występującą nieprawidłowością w wynikach badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ raza GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

W badaniach klinicznych AI424-397 i AI424-451 u dzieci od 3. miesiąca do 11 lat średni okres leczenia produktem REYATAZ w postaci proszku doustnego wynosił 80 tygodni. Nie zgłoszono przypadków zgonu. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach z udziałem dzieci i dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych u dzieci otrzymujących produkt REYATAZ proszek doustny były zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej ($\geq 2,6$ x GGN, stopnia 3.-4.; 16%) oraz zwiększona aktywność amylazy (stopnia 3.-4.; 33%), która na ogół nie była spowodowana zaburzeniem czynności trzustki. Zwiększenie aktywności AlAT zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży uczestniczących w tych badaniach niż u dorosłych.

Inne szczególne populacje

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E08

Mechanizm działania

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

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

Oporność

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

Leczenie przeciwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym porównującym produkt REYATAZ z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każdy w skojarzeniu z ustaloną dawką fumanaru tenofoviru dyzoproksylu i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u 883 pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt REYATAZ z rytonawirem skuteczność przeciwwirusowa była podobna (nie gorsza) niż w grupie lopinawiru z rytonawirem, gdy oceniano ją na podstawie odsetka pacjentów z HIV RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu (Tabela 5.).

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

Średnia wyjściowa liczba limfocytów CD4 wynosiła 214 komórek/mm³ (zakres: od 2 do 810 komórek/mm³), a średnie wyjściowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,94 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml). W grupie leczonej produktem REYATAZ z rytonawirem odnotowano podobną (co najmniej równoważną) skuteczność przeciwwirusową w porównaniu z leczeniem skojarzonym lopinawirem z rytonawirem, co oceniono na podstawie odsetka pacjentów z mianem RNA HIV <50 kopii/ml w tygodniu 48.: 78% pacjentów leczonych produktem REYATAZ z rytonawirem wobec 76% pacjentów stosujących lopinawir z rytonawirem (oszacowanie różnicy ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] zgodnie z definicją odpowiedzi według, której osoba z potwierdzoną odpowiedzią wirusologiczną (CVR) przerywająca leczenie = niepowodzenie leczenia (NC = F)).

W analizie zgodnej z protokołem badania, z której wykluczono osoby przerywające leczenie (tj. pacjentów, którzy przerwali leczenie przed oznaczeniem miana RNA HIV w tygodniu 48.) oraz pacjentów, u których odnotowano poważne naruszenie protokołu, odsetek pacjentów z mianem RNA HIV <50 kopii/ml w tygodniu 48 wynosił 86% (338/392) w grupie leczonej produktem REYATAZ z rytonawirem oraz 89% (332/372) w grupie stosującej lopinawir z rytonawirem (oszacowanie różnicy ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%]).

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

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

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

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

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

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

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

^f Liczba ocenianych pacjentów.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wielośrodkowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI, porównującym produkt REYATAZ podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i REYATAZ podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków

podawano w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu (patrz punkty 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe wynosił 138 tygodni dla leków z grupy PI, 281 tygodni dla NRTI i 85 tygodni dla NNRTI. Na początku 34% pacjentów otrzymywało PI, a 60% NNRTI. 15 pacjentów ze 120 (13%) w ramieniu otrzymującym REYATAZ i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

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

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

Wskaźnik	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg raz na dobę) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dwa razy na dobę) n=123		Uśredniona pod względem czasu różnica ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml						
Wszyscy pacjenci	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/oceniani)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
HIV RNA <50 kopii/ml na wybrane wyjściowe substytucje PI,^{f, g} % (odpowiadający na leczenie/oceniani)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	ND	ND
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	ND	ND
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	ND	ND
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

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

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

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

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

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

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

ND = nie dotyczy.

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

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany HIV RNA od wartości początkowych dla produktu REYATAZ podawanego z rytonawirem i dla lopinawiru podawanego z rytonawirem, w oparciu o

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

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

Dzieci i młodzież

Badania z udziałem dzieci dotyczące produktu REYATAZ kapsułki

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności produktu REYATAZ opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego AI424-020 u pacjentów od 3. miesiąca życia do 21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych i 101 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę produkt REYATAZ (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

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

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

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

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

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

^b Liczba ocenianych pacjentów.

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

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

Badania z udziałem dzieci dotyczące produktu REYATAZ proszek doustny

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i odpowiedzi wirusologicznej w przypadku leczenia produktem REYATAZ proszek doustny została oparta na danych pochodzących z dwóch prowadzonych metodą otwartej próby, wieloośrodkowych badań klinicznych.

- AI424-397 (PRINCE I): z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do poniżej 6 lat
- AI424-451 (PRINCE II): z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do poniżej 11 lat

W tych badaniach 155 pacjentów (59 uprzednio nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi i 96 wcześniej leczonych) otrzymywało raz na dobę REYATAZ proszek doustny i rytonawir, w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI.

Aby móc zostać włączonym do każdego z tych badań klinicznych, wcześniej nieleczeni pacjenci musieli charakteryzować się wrażliwością genotypową na produkt REYATAZ i dwa leki z grupy NRTI, natomiast wcześniej leczeni pacjenci musieli wykazać w badaniu przesiewowym udokumentowaną wrażliwość genotypową i fenotypową na produkt REYATAZ i co najmniej dwa leki z grupy NRTI. Pacjentów narażonych na działanie leków przeciwretrowirusowych tylko *in utero* lub podczas porodu uznawano za wcześniej nieleczonych. Z udziału w badaniach wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali lek REYATAZ lub leczenie schematem REYATAZ z rytonawirem w dowolnym momencie przed włączeniem do badania lub u których stwierdzono w wywiadzie niepowodzenie leczenia dwoma lub więcej inhibitorami proteazy, oporność na inhibitor proteazy lub występujące wcześniej zaburzenia dotyczące serca. Oporność na inhibitor proteazy zdefiniowano jako oporność genotypową na atazanawir lub na składnik podstawowego schematu leczenia z zastosowaniem NRTI wg kryterium 1) którakolwiek z istotnych mutacji: I50L, I84V, N88S oraz 2) ≥ 2 z następujących mutacji niewielkich lub związanych z opornością krzyżową: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

W tygodniu 48. oceniano pod względem skuteczności leczenia 134 pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do poniżej 11 lat, którzy otrzymywali produkt REYATAZ proszek doustny z rytonawirem. Dane te przedstawiono w Tabeli 8. W przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych średnia wyjściowa liczba limfocytów CD4 wynosiła 930 komórek/mm³ (zakres: od 46 do 2291 komórek/mm³), a średnie wyjściowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,81 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 3,4 do 5,9 log₁₀ kopii/ml). Dla wcześniej leczonych pacjentów pediatrycznych średnia wyjściowa liczba limfocytów CD4 wynosiła 1441 komórek/mm³ (zakres: od 84 do 5703 komórek/mm³), a średnie wyjściowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,67 log₁₀ kopii/ml (zakres: od 2,0 do 5,9 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 8.: Punkty końcowe dotyczące skuteczności produktu w postaci proszku doustnego (dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg) w tygodniu 48. (Badania AI424-397 i AI424-451)

Parametr	Wcześniej nieleczeni REYATAZ proszek/rytonawir n=52	Wcześniej leczeni REYATAZ proszek/rytonawir n=82
RNA HIV <50 kopii/ml, %^a		
co najmniej 5 do <10 kg (REYATAZ 150 i 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
co najmniej 10 do <15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
co najmniej 15 do <25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
co najmniej 25 do <35 kg	-	50,0 (1/2)
RNA HIV <400 kopii/ml, %^a		
co najmniej 5 do <10 kg (REYATAZ 150 i 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
co najmniej 10 do <15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
co najmniej 15 do <25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
co najmniej 25 do <35 kg	-	50,0 (1/2)
Średnia zmiana liczby limfocytów CD4 w stosunku do wartości wyjściowej, liczba komórek/mm³		

co najmniej 5 do <10 kg (REYATAZ 150 i 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
co najmniej 10 do <15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
co najmniej 15 do <25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
co najmniej 25 do <35 kg	-	213 (n=1)

a Analiza ITT (zgodna z zamiarem leczenia), w której brakujące wartości traktowane są jako przypadki niepowodzenia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Liniowość/nieliniowość: farmakokinetyka atazanawiru była oceniana u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów zakażonych wirusem HIV, i stwierdzono istotne różnice pomiędzy obydwoima grupami. Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy.

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności wątroby: atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Nie badano wpływu zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru w dawce 300 mg podawanego z rytonawirem. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z rytonawirem lub bez rytonawiru będą zwiększone u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

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

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

Ciąża:

Dane farmakokinetyczne zebrane u kobiet w ciąży zakażonych HIV, otrzymujących produkt REYATAZ w postaci kapsułek z rytonawirem zebrano w Tabeli 9.

Tabela 9.: Wskaźniki farmakokinetyczne podawanych po posiłku atazanawiru z rytonawirem u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD₉₀) w badaniu włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym 2-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nieklinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w razie przedawkowania (patrz punkt 4.9).

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

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

W długotrwałych badaniach rakotwórczości atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy była prawdopodobnie wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie, przejawiających się obumieraniem pojedynczych komórek, i jest uważana za niemającą znaczenia dla ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E951)
Sacharoza
Aromat pomarańczowo-waniliowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po zmieszaniu z pokarmem lub napojem, można przechowywać maksymalnie 1 godzinę w temperaturze poniżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Produkt REYATAZ proszek doustny należy przechowywać w oryginalnej saszetce, którą należy otworzyć dopiero bezpośrednio przed użyciem.

Informacje dotyczące warunków przechowywania po zmieszaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka z folii poliestrowej/aluminium/polietylenowej folii uszczelniającej.

Każde pudełko tekturowe zawiera 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Instrukcja użycia:

Wymagana dawka i liczba saszetek leku REYATAZ proszek doustny jest określana na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

1. Przed zmieszaniem leku należy postukać saszetką, aby przesypać cały proszek na dół opakowania. Czystymi nożyczkami należy rozciąć każdą saszetkę wzdłuż przerywanej linii.
2. Poniżej przedstawiono do wyboru sposoby mieszania i podania leku z mlekiem modyfikowanym, napojem lub pokarmem. W celu podania odpowiedniej dawki leku konieczne może być przygotowanie większej ilości mleka modyfikowanego, napoju bądź pokarmu. Należy upewnić się, że pacjent zjadł lub wypił całość mleka modyfikowanego, napoju lub posiłku zawierającego proszek.

A: Zmieszanie produktu REYATAZ proszek doustny z zalecanej liczby saszetek z mlekiem modyfikowanym w miarce dozującej lub małym naczyniu i podanie za pomocą strzykawki doustnej, którą można zakupić w aptece:

- Zawartość odpowiedniej liczby saszetek (4 lub 5 saszetek w zależności od masy ciała niemowlęcia) należy wymieszać łyżeczką z 10 ml przygotowanego mleka modyfikowanego w miarce dozującej lub w małym naczyniu. Całą mieszankę należy pobrać do strzykawki doustnej i podać do jamy ustnej w okolicę prawego lub lewego policzka niemowlęcia. Do tej samej miarki dozującej lub małego naczynia należy wlać dodatkowe 10 ml mleka modyfikowanego, aby wypłukać pozostałości produktu

REYATAZ proszek doustny. Uzyskaną mieszanę należy pobrać do strzykawki i podać do jamy ustnej w okolicę prawego lub lewego policzka niemowlęcia.

B: Zmieszanie produktu REYATAZ proszek doustny z zalecanej liczby saszetek z napojem, takim jak mleko lub woda, w małym kubku:

- Zawartość saszetek należy wymieszać łyżeczką z 30 ml napoju. Mieszanę należy podać dziecku do wypicia. Do kubka należy dolać dodatkowe 15 ml napoju w celu dokładnego wypłukania naczynia, a następnie wymieszać jego zawartość. Dziecko powinno wypić całość powstałej mieszanki.
- Jeśli lek zmieszano w wodzie, dziecku należy podać jednocześnie coś do zjedzenia.

C: Zmieszanie produktu REYATAZ proszek doustny z zalecanej liczby saszetek z pokarmem, takim jak mus jabłkowy lub jogurt, w małym naczyniu:

- Zawartość saszetek należy wymieszać z jedną łyżką pokarmu. Mieszanę należy podać niemowlęciu lub małemu dziecku. Do małego naczynia, w którym mieszano lek, należy dodać jeszcze jedną łyżkę pokarmu w celu dokładnego zebrania proszku z wnętrza naczynia i wymieszać jego zawartość. Całość powstałej mieszanki należy podać dziecku.

3. Całą dawkę leku REYATAZ proszek doustny (zmieszanego z mlekiem modyfikowanym, napojem lub pokarmem) należy podać w ciągu jednej godziny po przygotowaniu (mieszanę można pozostawić przez ten czas w temperaturze pokojowej poniżej 30°C).
4. Po spożyciu przez dziecko całej mieszanki można podać mu więcej mleka modyfikowanego, napoju lub pożywienia.
5. Rytonawir należy podać natychmiast po podaniu leku REYATAZ w postaci proszku.

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania produktu REYATAZ proszek doustny, patrz Ulotka dołączona do opakowania, punkt Instrukcja użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 marca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 lutego 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/08/2020

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/001

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

$\langle NN \rangle$:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 100 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsulek twardych: EU/1/03/267/003

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsulek twardych: EU/1/03/267/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

$\langle NN \rangle$:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

Pudełko tekturowe na butelkę: (3 butelki): 3 x 60 kapsułek twardych (3 butelki po 60 kapsułek twardych)

Etykieta na butelkę: 60 kapsułek twardych

Opakowanie zawierające blistry: 60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/005

3 x 60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/011

Opakowanie zawierające blister:

60 kapsułek twardych: EU/1/03/267/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

<NN>:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pudełko tekturowe (butelka) i etykieta na butelkę (1 butelka): 30 kapsułek twardych

Opakowanie zewnętrzne na butelkę: (3 butelki): 3 x 30 kapsułek twardych (3 butelki po 30 kapsułek twardych)

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

Opakowanie zawierające blistry: 30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Opakowanie zawierające butelkę:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Opakowanie zawierające blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie zawierające butelkę:

30 kapsułek twardych: EU/1/03/267/008

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

Opakowanie zawierające blister:

30 kapsułek twardych: EU/1/03/267/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

<NN>:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde
atazanawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REYATAZ 50 mg proszek doustny
atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda zaszetka zawiera 50 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam i sacharozę. Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek doustny
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych warunków przechowywania.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/267/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Opakowanie zewnętrzne: REYATAZ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
<NN>:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

REYATAZ 50 mg PROSZEK DOUSTNY – SASZETKA FOLIOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

REYATAZ 50 mg proszek doustny
Atazanawir
Proszek doustny

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 100 mg kapsulki, twarde atazanawir

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsulki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia wątroby.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważna jest choroba wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także: *REYATAZ a inne leki*
 - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
 - astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurazydon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i w celu usunięcia niepokoju);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafile z lekiem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

REYATAZ nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Podczas stosowania tego leku pacjent nadal może przenosić wirusa HIV, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności, aby uniknąć zakażenia innych osób.

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- wystąpieniu objawów kamicy żółciowej (ból w prawej części jamy brzusznej);
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy.

Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby te mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie objawy zakażenia lub inne, takie jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej zwrócić się po pomoc do lekarza.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego. Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań, nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg.

REYATAZ a inne leki

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenzu);
- Sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- syldenafilu, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji));
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku (np. leków zobojętniających przyjmowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku REYATAZ lub 2 godziny po przyjęciu leku REYATAZ, blokerów receptora H₂, jak famotydyna, i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itraconazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu i warfaryny (leków przeciwzakrzepowych stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, lamotryginy (leków przeciwpadaczkowych);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutkazon czy budezonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne, aby przyjmować REYATAZ z pokarmem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłoniąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Atazanawir, substancja czynna leku REYATAZ, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawana raz na dobę (mg)	Dawka rytonawiru* podawana raz na dobę (mg)
od 15 do mniej niż 35	200	100
co najmniej 35	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub roztwór doustny.		

Lek REYATAZ jest również dostępny w postaci proszku doustnego do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg. Zaleca się zmianę leczenia z leku REYATAZ proszek doustny na lek REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjent będzie w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci leku z proszku doustnego na kapsułki może wymagać zmiany dawki. Lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 3 miesięcy.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pokarmem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

Po przyjęciu zbyt dużej dawki leku REYATAZ może wystąpić zażółcenie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczka) oraz nieregularne bicie serca (wydłużenie odstępu QTc).

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pokarmem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Nie przerywać stosowania leku REYATAZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w razie zaobserwowania któregośkolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia lekiem REYATAZ. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku REYATAZ i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi grudkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki zażółcenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie zażółcenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
- Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem REYATAZ lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W przypadku

zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, zażółcenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub zażółcenie skóry bądź białek oczu.
- Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.
- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów wystąpienia kamieni nerkowych, które mogą obejmować ból w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krew w moczu lub ból podczas oddawania moczu.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych lekiem REYATAZ są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

- bóle głowy;
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów):

- obwodowe zaburzenia układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (utrata apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, lęk, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary senne;
- omdlenia (zastąpienia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu);
- łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);

Rzadko (mogą występować u 1 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia chodu (nietypowy sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna);
- powiększenie wątroby i śledziony;
- miopatia (bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 100 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktoza jednowodna i magnezu stearynian. Otoczka kapsuлки i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, symetykon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 100 mg zawiera 100 mg atazanawiru.

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

REYATAZ 100 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsułek.

REYATAZ 100 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsułek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing

Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4 942 480

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 150 mg kapsułki, twarde atazanawir

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia wątroby.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważna jest choroba wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także: *REYATAZ a inne leki*
 - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
 - astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurasidon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i w celu usunięcia niepokoju);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafile z lekiem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

REYATAZ nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Podczas stosowania tego leku pacjent nadal może przenosić wirusa HIV, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności, aby uniknąć zakażenia innych osób.

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- wystąpieniu objawów kamicy żółciowej (ból w prawej części jamy brzusznej);
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy.

Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby te mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie objawy zakażenia lub inne, takie jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej zwrócić się po pomoc do lekarza.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego. Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań, nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg.

REYATAZ a inne leki

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenzu);
- Sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sildenafilu, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji));
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających przyjmowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku REYATAZ lub 2 godziny po przyjęciu leku REYATAZ, blokerów receptora H_2 , jak famotydyna, i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itraconazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu i warfaryny (leków przeciwzakrzepowych stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, lamotryginy (leków przeciwpadaczkowych);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutkazon czy budezonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne, aby przyjmować REYATAZ z pokarmem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłoniąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Atazanawir, substancja czynna leku REYATAZ, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawana raz na dobę (mg)	Dawka rytonawiru* podawana raz na dobę (mg)
od 15 do mniej niż 35	200	100
co najmniej 35	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub roztwór doustny.		

Lek REYATAZ jest również dostępny w postaci proszku doustnego do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg. Zaleca się zmianę leczenia z leku REYATAZ proszek doustny na lek REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjent będzie w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci leku z proszku doustnego na kapsułki może wymagać zmiany dawki. Lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 3 miesięcy.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pokarmem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

Po przyjęciu zbyt dużej dawki leku REYATAZ może wystąpić zażółcenie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczka) oraz nieregularne bicie serca (wydłużenie odstępu QTc).

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pokarmem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Nie przerywać stosowania leku REYATAZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w razie zaobserwowania któregoś z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia lekiem REYATAZ. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku REYATAZ i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi grudkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki zażółcenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie zażółcenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
- Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem REYATAZ lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W przypadku

zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, zażółcenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub zażółcenie skóry bądź białek oczu.
- Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.
- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów wystąpienia kamieni nerkowych, które mogą obejmować ból w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krew w moczu lub ból podczas oddawania moczu.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych lekiem REYATAZ są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

- bóle głowy;
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów):

- obwodowe zaburzenia układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (utrata apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, lęk, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary senne;
- omdlenia (zastąpienia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu);
- łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);

Rzadko (mogą występować u 1 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia chodu (nietypowy sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna);
- powiększenie wątroby i śledziony;
- miopatia (bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 150 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktoza jednowodna i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, symetykon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 150 mg zawiera 150 mg atazanawiru.

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

REYATAZ 150 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsułek.

REYATAZ 150 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsułek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4 942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 200 mg kapsułki, twarde atazanawir

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia wątroby.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważna jest choroba wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także: *REYATAZ a inne leki*
 - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
 - astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurasidon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i w celu usunięcia niepokoju);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafile z lekiem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

REYATAZ nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Podczas stosowania tego leku pacjent nadal może przenosić wirusa HIV, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności, aby uniknąć zakażenia innych osób.

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- wystąpieniu objawów kamicy żółciowej (ból w prawej części jamy brzusznej);
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy.

Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby te mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie objawy zakażenia lub inne, takie jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej zwrócić się po pomoc do lekarza.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego. Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań, nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg.

REYATAZ a inne leki

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenzu);
- sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- syldenafilu, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji));
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku (np. leków zobojętniających przyjmowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku REYATAZ lub 2 godziny po przyjęciu leku REYATAZ, blokerów receptora H₂, jak famotydyna, i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itraconazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu i warfaryny (leków przeciwzakrzepowych stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, lamotryginy (leków przeciwpadaczkowych);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutykazon czy budezonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne, aby przyjmować REYATAZ z pokarmem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłoniąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Atazanawir, substancja czynna leku REYATAZ, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawana raz na dobę (mg)	Dawka rytonawiru* podawana raz na dobę (mg)
od 15 do mniej niż 35	200	100
co najmniej 35	300	100

*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub roztwór doustny.

Lek REYATAZ jest również dostępny w postaci proszku doustnego do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg. Zaleca się zmianę leczenia z leku REYATAZ proszek doustny na lek REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjent będzie w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci leku z proszku doustnego na kapsułki może wymagać zmiany dawki. Lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 3 miesięcy.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pokarmem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

Po przyjęciu zbyt dużej dawki leku REYATAZ może wystąpić zażółcenie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczka) oraz nieregularne bicie serca (wydłużenie odstępu QTc).

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pokarmem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Nie przerywać stosowania leku REYATAZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w razie zaobserwowania któregośkolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia lekiem REYATAZ. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku REYATAZ i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi grudkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki zażółcenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie zażółcenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
- Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem REYATAZ lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W przypadku

zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, zażółcenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub zażółcenie skóry bądź białek oczu.
- Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.
- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów wystąpienia kamieni nerkowych, które mogą obejmować ból w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krew w moczu lub ból podczas oddawania moczu.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych lekiem REYATAZ są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

- bóle głowy;
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów):

- obwodowe zaburzenia układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (utrata apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, lęk, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary senne;
- omdlenia (zastąpienia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu);
- łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);

Rzadko (mogą występować u 1 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia chodu (nietypowy sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna);
- powiększenie wątroby i śledziony;
- miopatia (ból mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 200 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktoza jednowodna i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, symetykon, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 200 mg zawiera 200 mg atazanawiru.

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

REYATAZ 200 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 60 kapsułek. W pudełku znajduje się jedna lub trzy butelki po 60 kapsułek twardych.

REYATAZ 200 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 60 kapsułek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4 942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 300 mg kapsułki, twarde atazanawir

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek REYATAZ, gdyż jest Pani/Pan zakażona/ony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). REYATAZ jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z Panią/Panem, które skojarzenie tych leków z lekiem REYATAZ jest dla Pani/Pana najkorzystniejsze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia wątroby.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważna jest choroba wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także: *REYATAZ a inne leki*
 - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
 - astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurazydon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i w celu usunięcia niepokoju);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafile z lekiem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

REYATAZ nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Podczas stosowania tego leku pacjent nadal może przenosić wirusa HIV, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności, aby uniknąć zakażenia innych osób.

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować lekarza o:

- istniejącym zapaleniu wątroby typu B lub C;
- wystąpieniu objawów kamicy żółciowej (ból w prawej części jamy brzusznej);
- występowaniu hemofilii typu A lub B;
- konieczności wykonywania zabiegu hemodializy.

Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby te mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie objawy zakażenia lub inne, takie jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej zwrócić się po pomoc do lekarza.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego. Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań, nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg.

REYATAZ a inne leki

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Zostały one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, których nie wolno łączyć z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenzu);
- sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sildenafilu, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji));
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku (np. leków zobojętniających przyjmowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku REYATAZ lub 2 godziny po przyjęciu leku REYATAZ, blokerów receptora H₂, jak famotydyna, i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itraconazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu i warfaryny (leków przeciwzakrzepowych stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, lamotryginy (leków przeciwpadaczkowych);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutkazon czy budezonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku REYATAZ z jedzeniem i piciem

Ważne, aby przyjmować REYATAZ z pokarmem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłoniąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Atazanawir, substancja czynna leku REYATAZ, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

REYATAZ zawiera laktozę.

Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa na leczenie.

U dorosłych zalecana dawka leku REYATAZ w kapsułkach to 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Lekarz może dostosować dawkę leku REYATAZ w zależności od stosowanego leczenia przeciw wirusowi HIV.

U dzieci (od 6 do 18 lat) właściwą dawkę określi lekarz prowadzący, na podstawie masy ciała dziecka. Dawkę leku REYATAZ kapsułki, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem i 100 mg rytonawiru tak, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawana raz na dobę (mg)	Dawka rytonawiru* podawana raz na dobę (mg)
od 15 do mniej niż 35	200	100
co najmniej 35	300	100
*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub roztwór doustny.		

Lek REYATAZ jest również dostępny w postaci proszku doustnego do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg. Zaleca się zmianę leczenia z leku REYATAZ proszek doustny na lek REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjent będzie w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci leku z proszku doustnego na kapsułki może wymagać zmiany dawki. Lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 3 miesięcy.

REYATAZ kapsułki, należy przyjmować z pokarmem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości. **Nie należy otwierać kapsułek.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

Po przyjęciu zbyt dużej dawki leku REYATAZ może wystąpić zażółcenie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczka) oraz nieregularne bicie serca (wydłużenie odstępu QTc).

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek leku REYATAZ, należy zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

Jeśli dawka leku zostanie pominięta, należy ją jak najszybciej przyjąć z pokarmem, a następną planową dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli wypada to w porze przyjęcia następnej dawki leku, to nie należy przyjmować pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Nie przerywać stosowania leku REYATAZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w razie zaobserwowania któregośkolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia lekiem REYATAZ. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku REYATAZ i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi grudkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki zażółcenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie zażółcenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
- Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem REYATAZ lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W przypadku

zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, zażółcenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub zażółcenie skóry bądź białek oczu.
- Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.
- U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów wystąpienia kamieni nerkowych, które mogą obejmować ból w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krew w moczu lub ból podczas oddawania moczu.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych lekiem REYATAZ są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

- bóle głowy;
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów):

- obwodowe zaburzenia układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (utrata apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, lęk, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary senne;
- omdlenia (zastąpienia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu);
- łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);

Rzadko (mogą występować u 1 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia chodu (nietypowy sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna);
- powiększenie wątroby i śledziony;
- miopatia (bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda kapsułka zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon, laktoza jednowodna i magnezu stearynian. Otoczka kapsułki i tusz zawierają żelatynę, szelak, amonowy wodorotlenek, symetykon, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek żółty, glikol propylenowy, indygotynę (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda kapsułka leku REYATAZ 300 mg zawiera 300 mg atazanawiru.

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

REYATAZ 300 mg kapsułki twarde jest dostępny w butelkach zawierających 30 kapsułek. W pudełku znajduje się jedna lub trzy butelki po 30 kapsułek twardych.

REYATAZ 300 mg kapsułki twarde jest także dostępny w pudełkach zawierających 30 kapsułek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być w obrocie we wszystkich państwach.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4 942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

REYATAZ 50 mg proszek doustny atazanawir

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ
3. Jak przyjmować lek REYATAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REYATAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REYATAZ i w jakim celu się go stosuje

REYATAZ jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób REYATAZ zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek REYATAZ proszek doustny może być stosowany u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg (patrz punkt 3. Jak przyjmować lek REYATAZ). Lekarz zalecił lek REYATAZ pacjentowi, gdyż jest on zakażony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Lek należy zawsze stosować z małą dawką rytonawiru i razem z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z pacjentem, jakie połączenie tych leków z lekiem REYATAZ jest najkorzystniejsze dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku REYATAZ

Kiedy nie przyjmować leku REYATAZ

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia wątroby.** Lekarz prowadzący oceni, jak poważna jest choroba wątroby, zanim zdecyduje o zastosowaniu leku REYATAZ.
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:** patrz także: *REYATAZ a inne leki*
 - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
 - astemizol lub terfenadyna (te leki stosowane w leczeniu objawów alergii mogą być dostępne również bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); chinidyna lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina,

- ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurazydon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, produkt ziołowy);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane dla ułatwienia zasypiania i w celu usunięcia niepokoju);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafile z lekiem REYATAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

REYATAZ nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV. Podczas stosowania tego leku pacjent nadal może przenosić wirusa HIV, chociaż skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności, aby uniknąć zakażenia innych osób.

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku REYATAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku REYATAZ należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować lekarza:

- jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B lub C;
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy kamicy żółciowej (ból w prawej części jamy brzusznej);
- jeśli u pacjenta występuje hemofilia typu A lub B;
- jeśli konieczna jest hemodializa.

Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS), u których kiedyś występowało zakażenie oportunistyczne, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV mogą pojawić się objawy stanu zapalnego spowodowanego tym wcześniejszym zakażeniem. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły rozwijać się nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków zwalczających wirusa HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki własnego organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne, takie jak: osłabienie mięśni, słabość rozpoczynającą się od dłoni i stóp i postępującą w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej w wyniku braku dopływu krwi do kości). Długotrwałość skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów,

spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek REYATAZ występuje hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego. Dzieci stosujące lek REYATAZ mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań, nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku REYATAZ u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 5 kg.

REYATAZ a inne leki

Nie wolno stosować leku REYATAZ z niektórymi lekami. Są one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku REYATAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, których nie mogą być stosowane jednocześnie z lekiem REYATAZ. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenzu);
- Sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- syldenafile, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji));
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigułek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem REYATAZ, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających stosowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku REYATAZ lub 2 godziny po przyjęciu leku REYATAZ, blokerów receptora H₂ jak famotydyna i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyne, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu i warfaryny (leków przeciwzakrzepowych stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, lamotryginy (leków przeciwpadaczkowych);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem REYATAZ. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu takich leków jak flutyzon czy budesonid (podawanych donosowo lub wziewnie w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku REYATAZ z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3. Jak przyjmować lek REYATAZ.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Atazanawir, substancja czynna leku REYATAZ, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku REYATAZ. W celu uniknięcia przenoszenia wirusa poprzez mleko, kobiety zakażone wirusem HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

REYATAZ zawiera:

- Lek zawiera 63 mg aspartamu w każdej saszetce. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie z powodu jej nieprawidłowego wydalania.
- 1,3 g sacharozy na saszetkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Może być szkodliwy dla zębów. Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że u jego dziecka występuje nietolerancja niektórych cukrów, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem dziecku tego leku.

3. Jak przyjmować lek REYATAZ

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa na leczenie.

W przypadku dzieci (w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg) lekarz pediatra określi właściwą dawkę uwzględniając masę ciała dziecka. Dawka leku REYATAZ proszek doustny dla dzieci wyliczana jest na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę z posiłkiem i z rytonawirem, jak przedstawiono poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka leku REYATAZ podawana raz na dobę (mg)	Dawka rytonawiru podawana raz na dobę (mg)
co najmniej 5 do mniej niż 15	200 mg (4 saszetki ^a)	80 mg ^b
co najmniej 15 do mniej niż 35	250 mg (5 saszetek ^a)	80 mg ^b
co najmniej 35	300 mg (6 saszetek ^a)	100 mg ^c
^a Każda saszetka zawiera 50 mg leku REYATAZ ^b Rytonawir roztwór doustny ^c Rytonawir roztwór doustny lub kapsułka/tabletka		

Lek REYATAZ jest również dostępny w postaci kapsułek do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 6 lat o masie ciała co najmniej 15 kg i które są w stanie połykać kapsułki. Zaleca się zmianę leczenia z leku REYATAZ proszek doustny na lek REYATAZ w postaci kapsułek, gdy tylko pacjent będzie w stanie stale połykać kapsułki.

Zmiana postaci leku z proszku doustnego na kapsułki może wymagać zmiany dawki. Lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku REYATAZ u dzieci poniżej 3 miesięcy.

Instrukcje dotyczące leku REYATAZ proszek doustny:

- Dzieci, które są w stanie pić z kubka powinny przyjmować lek REYATAZ proszek doustny z pokarmem lub napojem. Jeśli lek REYATAZ proszek doustny zmieszano z wodą, dziecku należy podać jednocześnie coś do zjedzenia.
- W przypadku dzieci, które nie mogą jeszcze jeść stałych pokarmów ani pić z kubka, lek REYATAZ proszek doustny należy mieszać z mlekiem modyfikowanym i podawać za pomocą strzykawki doustnej. Należy zapytać farmaceutę o strzykawkę doustną. Nie należy podawać leku REYATAZ wymieszanego z mlekiem modyfikowanym w butelce niemowlęcej.
- W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania i podawania leku REYATAZ proszek doustny patrz Instrukcja użycia zamieszczona na końcu ulotki dołączonej do opakowania.
- Lek REYATAZ proszek doustny należy podać w ciągu 60 minut po zmieszaniu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku REYATAZ

Po przyjęciu zbyt dużej dawki leku REYATAZ może wystąpić zażółcenie skóry i (lub) białek oczu (żółtaczka) oraz nieregularne bicie serca (wydłużenie odstępu QTc).

W razie przypadkowego przyjęcia lub podania pacjentowi zbyt dużej ilości leku REYATAZ proszek doustny, należy zgłosić się niezwłocznie do lekarza prowadzącego leczenie lub do najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku REYATAZ

W razie pominięcia przyjęcia lub nie podania dziecku dawki leku, należy ją jak najszybciej przyjąć lub podać z pokarmem, a następną planową dawkę należy przyjąć lub podać o zwykłej porze. Jeśli wypada to w porze przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować ani podawać dziecku pominiętej dawki leku. Należy poczekać i przyjąć lub podać dziecku następną dawkę leku o zwykłej porze. **Nie należy przyjmować (ani podawać) podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku REYATAZ

Nie przerywać stosowania leku REYATAZ bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez REYATAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w razie zaobserwowania któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia lekiem REYATAZ. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku REYATAZ i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni

- lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi guzkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki żółtolenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie żółtolenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
 - Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
 - Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem REYATAZ lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W przypadku zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, żółtolenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
 - U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub żółtolenie skóry bądź białek oczu.
 - Lek REYATAZ może wpływać na pracę nerek.
 - U pacjentów przyjmujących lek REYATAZ niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów utworzenia się kamieni nerkowych - bólu w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krwi w moczu lub bólu podczas oddawania moczu.

Inne odnotowane działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych lekiem REYATAZ są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

- bóle głowy;
- wymioty, biegunka, bóle brzucha (ból żołądka lub dyskomfort), nudności, dyspepsja (niestrawność);
- zmęczenie (skrajne zmęczenie).

Niezbyt często (mogą występować u 1 na 100 pacjentów):

- obwodowe zaburzenia układu nerwowego (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg);
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa);
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie);
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, anoreksja (utrata apetytu), zwiększenie apetytu;
- depresja, lęk, zaburzenia snu;
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci), zawroty głowy, bezsenność (senność), koszmary senne;
- omdlenia (zastąpienia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi);
- duszność (skrócenie oddechu);
- zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła), zaburzenia smaku, wzdęcia (wiatry), suchość w jamie ustnej, wzdęcie brzucha;
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu);
- łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd;
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni;
- śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwimocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu);
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych);
- bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka;
- bezsenność (trudności ze snem);

Rzadko (mogą występować u 1 na 1 000 pacjentów):

- zaburzenia chodu (nietypowy sposób chodzenia);
- obrzęk (opuchlizna);

- powiększenie wątroby i śledziony;
- miopatia (ból mięśni, tkiwość mięśni lub osłabienie wywołane przez ćwiczenia);
- ból nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

5. Jak przechowywać lek REYATAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego pudełku tekturowym lub saszetce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych warunków przechowywania leku. Nie należy otwierać saszetki do momentu użycia.

Po zmieszaniu z pokarmem lub napojem, można przechowywać maksymalnie 1 godzinę w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REYATAZ

- Substancją czynną leku jest atazanawir. Każda saszetka zawiera 50 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to: aspartam (E951), sacharoza i aromat pomarańczowo-waniliowy.

Jak wygląda lek REYATAZ i co zawiera opakowanie

Każda saszetka leku REYATAZ 50 mg proszek doustny zawiera 50 mg atazanawiru.

Dostępny jest jeden rodzaj opakowania: 1 pudełko tekturowe zawierające po 30 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4 942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08/2020

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Instrukcje objaśniają sposób przygotowania i podawania dawki leku REYATAZ proszek doustny. Przed podaniem tego leku dziecku należy zapoznać się z instrukcjami i upewnić się, że są w pełni zrozumiałe.

Lekarz pediatra określi właściwą dawkę na podstawie wieku i masy ciała dziecka.

Należy zawsze podawać dziecku lek w ciągu 60 minut po zmieszaniu.

Przed podaniem leku

1. Należy określić dawkę i liczbę potrzebnych saszetek leku REYATAZ proszek doustny (patrz punkt 3. Jak przyjmować lek REYATAZ).
2. Przed zastosowaniem postukać saszetką. Rozciąć każdą saszetkę wzdłuż przerywanej linii.
3. Wybrać z wymienionych poniżej odpowiedni sposób podawania dziecku leku REYATAZ proszek doustny. Mogą być potrzebne większe objętości mleka modyfikowanego lub napoju bądź większa porcja pokarmu. Należy upewnić się, że dziecko połknęło całość mleka modyfikowanego, napoju lub pokarmu zawierającego lek.

Przygotowanie leku z mlekiem modyfikowanym z użyciem miarki dozującej lub małego naczynia i podanie strzykawką doustną (należy zapytać farmaceutę o strzykawkę doustną):

1. Zawartość saszetek należy wsypać do miarki dozującej lub małego naczynia.
2. Dodać 10 ml przygotowanego mleka modyfikowanego i wymieszać łyżeczką.
3. Zanurzyć końcówkę strzykawki doustnej w mieszance i odciągnąć tłok, pobierając całe mleko modyfikowane.
4. Włożyć końcówkę strzykawki do jamy ustnej dziecka, kierując ją w okolice policzka, i wcisnąć tłok w celu podania leku.
5. Wlać dodatkowe 10 ml przygotowanego mleka modyfikowanego do miarki dozującej lub małego naczynia i spłukać pozostałość proszku doustnego ze ścianek.
6. Zanurzyć końcówkę strzykawki w mieszance i odciągnąć tłok, pobierając całe mleko modyfikowane.
7. Włożyć końcówkę strzykawki do jamy ustnej dziecka, kierując ją w okolice policzka, i wcisnąć tłok w celu podania leku.
8. Podać dziecku zalecaną dawkę rytonawiru natychmiast po podaniu leku REYATAZ proszek doustny.

Przygotowanie i podawanie leku z napojami

1. Wsypać zawartość saszetek do małego kubka.
2. Dodać 30 ml napoju i wymieszać łyżeczką.
3. Mieszanąkę podać dziecku do wypicia.
4. Wlać do kubka dodatkowe 15 ml napoju, wymieszać i ponownie podać dziecku mieszanąkę do wypicia.
5. Jeśli do zmieszania leku zastosowano wodę, dziecku należy podać jednocześnie coś do zjedzenia.

Przygotowanie i podawanie leku z pokarmem

1. Wsypać zawartość saszetek do małego naczynia.
2. Dodać co najmniej jedną łyżkę pokarmu i wymieszać.
3. Podać dziecku mieszanąkę.
4. Włożyć do naczynia dodatkową łyżkę pokarmu, wymieszać i ponownie podać dziecku.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu przygotowania lub podania dawki leku REYATAZ proszek doustny, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.