

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Accord, 150 mg, kapsułki, twarde

Atazanavir Accord, 200 mg, kapsułki, twarde

Atazanavir Accord, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atazanavir Accord, 150 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera atazanawiru siarczan odpowiadający 150 mg atazanawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

81,45 mg laktozy w kapsułce

Atazanavir Accord, 200 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera atazanawiru siarczan odpowiadający 200 mg atazanawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

109 mg laktozy w kapsułce

0,0007 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) w kapsułce

Atazanavir Accord, 300 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera atazanawiru siarczan odpowiadający 300 mg atazanawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

163 mg laktozy w kapsułce

0,41 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) w kapsułce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Atazanavir Accord, 150 mg, kapsułki, twarde

Ziarnisty proszek o barwie białawej do jasnożółtej w twardych żelatynowych kapsułkach o długości ok. 19,3 mm z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukiem „H” w kolorze czarnym i jasnozielonym nieprzezroczystym korpusem z nadrukiem „A6” w kolorze czarnym.

Atazanavir Accord, 200 mg, kapsułki, twarde

Ziarnisty proszek o barwie białawej do jasnożółtej w twardych żelatynowych kapsułkach o długości ok. 21,4 mm z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukiem „H” w kolorze czarnym i jasnozielonym nieprzezroczystym korpusem z nadrukiem „A7” w kolorze czarnym.

Atazanavir Accord, 300 mg, kapsułki, twarde

Ziarnisty proszek o barwie białawej do jasnożółtej w twardych żelatynowych kapsułkach o długości ok. 23,5 mm z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukiem „H” w kolorze czarnym i zielonym nieprzezroczystym korpusem z nadrukiem „A8” w kolorze czarnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Atazanavir Accord 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 być większa niż dawka zalecana dla dorosłych. Kapsułki produktu Atazanavir Accord muszą być podawane z rytonawirem w czasie posiłku.

Tabela 1. Dawka produktu leczniczego Atazanavir Accord kapsułki z rytonawirem u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 18 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg)

Masa ciała (kg)	Dawka atazanawiru 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 może być dostępna inna postać farmaceutyczna produktu leczniczego zawierającego atazanawir (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego atazanawir proszek doustny). Zaleca się zmianę leczenia z innej postaci na produkt 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 atazanawir proszek doustny).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Atazanawir z rytonawirem nie były badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Atazanawir Accord z rytonawirem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym stopniu nasilenia. Produktu Atazanawir Accord 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 Atazanawir Accord 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 Atazanawir Accord u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

Atazanawir Accord 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 antagonisty receptora H₂).

- Kiedy potrzebne jest stosowanie tenofowiru dyzoproksylu lub antagonisty receptora H₂, można rozważyć zwiększenie dawki produktu Atazanawir Accord 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 Atazanawir Accord z rytonawirem u pacjentek w ciąży, które otrzymują zarówno tenofowir dyzoproksyl, jak i antagonistę receptora H₂.

(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 nie będących w ciąży, także zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wpływają na ekspozycję na atazanawir (patrz punkt 4.5).

Dzieci (w wieku poniżej 3 miesięcy)

Produktu Atazanawir Accord nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ze względów bezpieczeństwa, uwzględniających zwłaszcza ryzyko żółtaczkę 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.

Atazanawir Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Atazanawir Accord 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 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, 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

Skojarzone stosowanie atazanawiru z rytonawirem 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 atazanawiru 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 stosowanie atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QT: W badaniach klinicznych z atazanawirem zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa) Atazanavir Accord powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, przepisując produkt Atazanavir Accord 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. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących atazanawir występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących Atazanavir Accord, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla atazanawiru 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 atazanawiru i indynawiru nie było badane i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Wycofanie rytonawiru tylko w ściśle określonych warunkach

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

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

- brak wcześniejszego niepowodzenia wirusologicznego
- niewykrywalny poziom wirusii 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 atazanawiru 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 atazanawiru bez rytonawiru u pacjentek w ciąży, ponieważ może to doprowadzić do suboptymalnej ekspozycji na leki, co może mieć szczególnie istotne znaczenie dla zakażenia u matki i jego wertykalnej transmisji.

Kamica żółciowa

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

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 atazanawir zgłaszano występowanie kamicy nerkowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy z nich wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Niekiedy kamica nerkowa była związana z 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 atazanawirem mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórných 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 skórných. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki, należy przerwać leczenie produktem Atazanavir Accord.

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Skojarzone stosowanie atazanawir z newirapiną lub efawirenzem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli jest konieczne skojarzone stosowanie produktu Atazanavir Accord z NNRTI, należy rozważyć zwiększenie dawki atazanawiru i rytonawiru, odpowiednio do 400 mg i 200 mg, podając jednocześnie efawirenz i zachowując ścisłą kontrolę kliniczną.

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

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

Skojarzone stosowanie worykonazolu i atazanawiru z rytonawirem nie jest zalecane, chyba że ocena 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 atazanawiru/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 atazanawiru może powodować nasilenie sercowonaczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem. Skojarzone stosowanie salmeterolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

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

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki produktu Atazanavir

Accord do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu.

Nie badano jednoczesnego stosowania atazanawiru z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi ani doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat lub noretynodron 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 Atazanavir Accord 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

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu Atazanavir Accord 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 atazanawiru 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 Atazanavir Accord 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

badan prowadzono stosujac niewzmocniony atazanawir, co nie jest zgodne z zalecanym sposobem stosowania tego produktu (patrz punkt 4.4).

Jeżeli wycofanie rytonawiru w ściśle określonych warunkach jest uzasadnione medycznie (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 atazanawirem i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według obszaru terapeutycznego	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZAKAŻENIU 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%) Jednoczesne stosowanie z atazanawirem i rytonawirem powodowało znaczne zwiększenie stężenia grazoprewiru.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na znaczące zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu i związane z tym zwiększone ryzyko wzrostu 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%) Jednoczesne stosowanie z atazanawirem i rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia elbaswiru.	

<p>Sofosbuwir 400 mg /welpataswir 100 mg /woksylaprewir 100 mg w dawce jednorazowej* (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Sofosbuwir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuwir C_{max} : ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Welpataswir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Welpataswir C_{max} : ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Woksylaprewir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Woksylaprewir C_{max} : ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70-143%</p> <p>Wpływ na narażenie na atazanawir i rytonawir nie był badany. Przewidywany: ↔ Atazanawir ↔ Rytonawir</p> <p>Interakcja pomiędzy atazanawirem z rytonawirem i sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem polega na hamowaniu OATP1B, Pgp i CYP3A4.</p>	<p>Przypuszcza się, że jednoczesne podawanie atazanawiru z produktami zawierającymi woksylaprewir zwiększa stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru ze schematami leczenia zawierającymi woksylaprewir.</p>
<p>Glekaprewir 300 mg /pibrentaswir w dawce 120 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę*)</p>	<p>Glekaprewir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprewir C_{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprewir C_{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentaswir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaswir C_{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaswir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Zgłaszano wpływ atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.</p>	<p>Skojarzone stosowanie atazanawiru 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).</p>
<p>LEKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE</p>		
<p><i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano jednoczesnego stosowania atazanawiru z rytonawirem i innych inhibitorów proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia ekspozycji na inne inhibitory proteazy. Z tego względu jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.</p>		

<p>Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę)</p> <p>Badania przeprowadzono u pacjentów z zakażeniem HIV.</p>	<p>Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* W połączonej analizie porównywano atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg (n=33) oraz atazanawir 400 mg bez rytonawiru (n=28). Mechanizm interakcji między atazanawirem a rytonawirem polega na hamowaniu aktywności CYP3A4.</p>	<p>Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych atazanawiru.</p>
<p>Indynawir</p>	<p>Stosowanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia wolnej (pośredniej) bilirubiny w wyniku zahamowania aktywności UGT.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru i indynawiru (patrz punkt 4.4).</p>
<p><i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i></p>		
<p>Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>Nie obserwowano znaczącego wpływu na stężenie lamiwudyny i zydowudyny.</p>	<p>Te dane oraz przewidywany brak znaczącego wpływu rytonawiru na farmakokinetykę NRTI wskazują, że jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych i atazanawiru nie powinno istotnie zmieniać ekspozycji na jednocześnie stosowane produkty lecznicze.</p>
<p>Abakawir</p>	<p>Jednoczesne stosowanie abakawiru i atazanawiru nie powinno znacząco zmieniać ekspozycji na abakawir.</p>	
<p>Dydanozyna (buforowane tabletki) 200 mg/stawudyna 40 mg, oba leki w dawce jednorazowej (atazanawir 400 mg w dawce pojedynczej)</p>	<p>Atazanawir podawany jednocześnie z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanawir podany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Stężenia atazanawiru były znacznie zmniejszone podczas</p>	<p>Dydanozynę należy przyjmować na pusty żołądek, 2 godziny po przyjęciu atazanawiru z posiłkiem. Jednoczesne podanie stawudyny z atazanawirem nie powinno znacząco zmieniać ekspozycji na stawudynę.</p>

	<p>jednoczesnego podawania dydanozyny (buforowane tabletki) i stawudyny.</p> <p>Mechanizm tej interakcja polega na zmniejszeniu się rozpuszczalności atazanawiru wraz ze zwiększeniem pH związanym z obecnością substancji zmniejszającej kwaśność w buforowanych tabletkach zawierających dydanozynę.</p> <p>Nie obserwowano istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.</p>	
<p>Dydanozyna (kapsułki dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Dydanozyna (z jedzeniem)</p> <p>Dydanozyna AUC ↓34% (↓41% ↓27%)</p> <p>Dydanozyna C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%)</p> <p>Dydanozyna C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nie obserwowano istotnego wpływu na stężenie atazanawiru, gdy dydanozyna podawana była w kapsułkach dojelitowych, ale pokarm zmniejsza stężenie dydanozyny.</p>	
<p>Tenofowir dizoproksyl fumaran 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p> <p>300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu odpowiada 245 mg tenofowiru dizoproksylu</p> <p>Badanie przeprowadzone u pacjentów z zakażeniem HIV.</p>	<p>Atazanawir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) *</p> <p>Atazanawir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) *</p> <p>Atazanawir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* W połączonej analizie danych z kilku badań porównywano atazanawir z rytonawirem 300/100 mg podawany z tenofowirem dizoproksylem fumaranem 245 mg (n=39) oraz atazanawir z rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność atazanawiru z rytonawirem w połączeniu z tenofowirem dizoproksylem fumaranem u leczonych wcześniej pacjentów wykazano w badaniu klinicznym 045, a u nieleczonych wcześniej pacjentów w badaniu klinicznym 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1).</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z fumaranem tenofowirem dizoproksylem fumaranem zaleca się podawanie 300 mg atazanawiru ze 100 mg rytonawiru i 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu (wszystkie w dawce pojedynczej z jedzeniem).</p>

	Mechanizm interakcji między atazanawirem a fumaranem tenofowirem dizoproksylem fumaranem jest nieznany.	
<p>Tenofowir dizoproksyl fumaran 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p> <p>300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu odpowiada 245 mg tenofowiru dizoproksylu</p>	<p>Tenofowiru dizoproksylu fumaranu AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofowiru dizoproksylu fumaranu C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofowiru dizoproksylu fumaranu C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu fumaranu, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
<p>Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawane z jedzeniem Atazanawir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania efawirenz i atazanawiru (patrz punkt 4.4)
<p>Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawane z jedzeniem Atazanawir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanawir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanawir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/**</p> <p>* W porównaniu z atazanawirem 300 mg i rytonawirem 100 mg raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C_{min} atazanawiru może niekorzystnie wpływać</p>	

	<p>na skuteczność atazanawiru. Mechanizm interakcji między efawirenzem a atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.</p> <p>** Na podstawie wcześniejszego porównania.</p>	
<p>Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę with rytonawir 100 mg raz na dobę)</p> <p>Badanie przeprowadzone u pacjentów z zakażeniem HIV.</p>	<p>Newirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanawir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanawir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanawir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* W porównaniu z atazanawirem 300 mg i rytonawirem 100 mg bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} atazanawiru może niekorzystnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Mechanizm interakcji między newirapiną a atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania newirapiny i atazanawiru (patrz punkt 4.4)</p>
<i>Inhibitory integrazy</i>		
<p>Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (atazanawir/rytonawir)</p>	<p>Raltegrawir AUC ↑41% Raltegrawir C_{max} ↑24% Raltegrawir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Mechanizm polega na hamowaniu UGT1A1.</p>	<p>Modyfikacja dawki raltegrawiru nie jest konieczna.</p>
ANTYBIOTYKI		
<p>Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH-klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH-klarytromycyna C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH-klarytromycyna</p>	<p>Nie można określić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru i klarytromycyny.</p>

	<p>C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować, że 14-OH-klarytromycyna osiągnie stężenie mniejsze od terapeutycznego. Mechanizm interakcji między klarytromycyną a atazanawirem polega na hamowaniu CYP3A4.</p>	
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie obserwowano znaczącego wpływu na stężenie atazanawiru.	Ketokonazol i itraconazol należy stosować ostrożnie z atazanawirem/rytonawirem. Nie zaleca się podawania ketokonazolu i itraconazolu w dużych dawkach (>200 mg na dobę).
Itraconazol	Itraconazol, jak ketokonazol, jest silnym inhibitorem CYP3A4 i jego substratem.	
	Dane dotyczące innych wzmocnionych inhibitorów proteazy i ketokonazolu (gdzie wartość AUC ketokonazolu zwiększała się 3-krotnie) wskazują, że atazanawir z rytonawirem może zwiększyć stężenie ketokonazolu lub itraconazolu.	
Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19.	<p>Worykonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Worykonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Worykonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanawir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanawir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanawir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Rytonawir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Rytonawir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Rytonawir C_{min} ↓25%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania worykonazolu i atazanawiru z rytonawirem, chyba że oceną stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.4).</p> <p>Jeśli konieczne jest leczenie worykonazolem, należy wykonać badanie genotypu CYP2C19, jeśli to możliwe.</p> <p>Dlatego jeśli połączenie jest konieczne, należy stosować się do zaleceń dotyczących statusu CYP2C19:</p>

	(↓35% ↓14%) U większości pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji zarówno na worykonazol, jak i na atazanawir.	- u pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną w celu wykrycia utraty skuteczności zarówno worykonazolu (objawy kliniczne), jak i atazanawiru (odpowieź wirusologiczna). - u pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19 zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną i laboratoryjną działań niepożądanych worykonazolu. Jeśli genotypowanie nie jest możliwe, należy przeprowadzić pełną kontrolę bezpieczeństwa i skuteczności.
Worykonazol 50 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg i 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 spodziewane jest znaczące zwiększenie ekspozycji na worykonazol.	
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Jednoczesne podawanie atazanawiru/rytonawiru z flukonazolem nie zmieniało istotnie stężeń atazanawiru ani flukonazolu.	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania atazanawiru ani flukonazolu.
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%)** Ryfabutyna C _{max} ↑149% (↑103% ↑206%)** Ryfabutyna C _{min} ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-deacetyloryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-deacetyloryfabutyna C _{max} ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-deacetyloryfabutyna C _{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)**	Zalecana dawka ryfabutyny podawanej razem z atazanawirem wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalonych dniach (np. w poniedziałek, środę i piątek). Zaleca się zwiększoną kontrolę działań niepożądanych ryfabutyny (w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka) ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na ryfabutynę. U pacjentów, którzy nie tolerują dawkowania 150 mg 3 razy w tygodniu, zaleca się dalsze zmniejszenie dawki do 150 mg dwa razy w tygodniu w ustalonych dniach. Należy pamiętać, że ta zmniejszona dawka może nie zapewnić optymalnej

	<p>** W porównaniu z samą ryfabutyłą w dawce 150 mg raz na dobę. AUC całkowitej ryfabutyliny i 25-O-deacetylo-ryfabutyliny ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>We wcześniejszych badaniach ryfabutyła nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.</p>	ekspozycji na ryfabutyłę, co prowadzi do ryzyka oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Zmiana dawki atazanawiru nie jest konieczna.
Ryfampicyna	Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że powoduje zmniejszenie o 72% AUC atazanawiru, co może być przyczyną niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próby uniknięcia zmniejszenia ekspozycji poprzez zwiększenie dawki atazanawiru lub innych inhibitorów proteazy z rytonawirem często powodowały wystąpienie reakcji ze strony wątroby.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i atazanawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE		
Kwetiapina	Hamowanie aktywności CYP3A4 przez atazanawir może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kwetiapinę.	Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i atazanawiru jest przeciwwskazane, gdyż atazanawir może nasilić toksyczne działanie kwetiapiny. Zwiększone stężenie kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Lurazydon	Atazanawir może zwiększyć stężenie lurazydonu w osoczu na skutek hamowania CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie lurazydonu i atazanawiru jest przeciwwskazane, gdyż atazanawir może nasilić toksyczne działanie lurazydonu (patrz punkt 4.3).
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE WYDZIELANIE KWASU SOLNEGO W ŻOŁĄDKU		
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Bez tenofowiru		
U pacjentów z zakażeniem HIV podczas stosowania zalecanej dawki atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		U pacjentów, którzy nie przyjmują tenofowiru , podczas jednoczesnego stosowania 300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru z antagonistą receptora H ₂ , nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 20 mg famotydyliny dwa razy na dobę. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej dawki antagonisty receptora H ₂ (np. 40 mg famotydyliny dwa razy na dobę lub dawki równoważnej), można
Famotydylna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanawir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanawir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotydylna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanawir C _{max} ↓23%	

	(↓33% ↓12%) Atazanawir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	rozważyć zwiększenie dawki atazanawiru/rytonawiru z 300/100 mg do 400/100 mg.
U zdrowych ochotników podczas stosowania zwiększonej dawki 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%)	U pacjentów, którzy przyjmują tenofowir dizoproksyl fumaran, podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru i rytonawiru z fumaranem dizoproksylem tenofowirem i antagonistą receptora H ₂ zaleca się zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej 40 mg famotydydy dwa razy na dobę.
Z tenofowirem dizoproksylem fumaranem 300 mg raz na dobę (ekwiwalent 245 mg tenofowiru dizoproksylu)		
U pacjentów z zakażeniem HIV podczas stosowania zalecanej dawki atazanawiru 300 mg z rytonawirem 100 mg raz 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 z zakażeniem HIV podczas stosowania zwiększonej dawki 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%)*	
	* W porównaniu z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu (wszystkie podane w dawce pojedynczej z jedzeniem). Jeśli porównuje się z atazanawirem w dawce 300 mg i rytonawirem w dawce 100 mg bez tenofowiru dizoproksylu fumaranu,	

	<p>można spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru przy pH w żołądku zwiększonym przez inhibitory receptora H₂.</p>	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
<p>Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (przed południem): 2 godziny po podaniu omeprazolu Atazanawir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z rytonawirem i inhibitorów pompy protonowej. Jeśli połączenie takie uznane jest za konieczne, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną razem ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg of rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki inhibitora pompy protonowej odpowiadającej 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Atazanawir (przed południem): 1 godzina po podaniu omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanawir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanawir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* W porównaniu z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Zmniejszenia wartości AUC, C_{max} i C_{min} atazanawiru nie złagodziło podanie zwiększonej dawki atazanawiru z rytonawirem (400/100 mg raz na dobę) w odstępie 12 godzin od podania omeprazolu. Wprawdzie tego nie badano, ale podobnych wyników można spodziewać się w odniesieniu do innych inhibitorów pompy protonowej. Taka zmniejszona ekspozycja na atazanawir może niekorzystnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru przy pH w żołądku</p>	

	zwiększonym przez inhibitory pompy protonowej.	
<i>Leki zobojętniające kwas solny w żołądku</i>		
Leki zobojętniające i leki zawierające substancje buforujące	Zmniejszone stężenie atazanawiru w osoczu może być skutkiem jednoczesnego stosowania ze zwiększającymi pH w żołądku lekami zobojętniającymi, w tym z lekami zawierającymi substancje buforujące.	Atazanawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających lub leków zawierających substancje buforujące.
LEKI ALFA 1-ADRENOLITYCZNE		
Alfuzosyna	Możliwe jest zwiększenie stężenia alfuzosyny, które może prowadzić do niedociśnienia tętniczego. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Jednoczesne stosowanie alfuzosyny i atazanawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE		
<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 atazanawir/rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp. Atazanawir jest inhibitorem CYP3A4. Nie wiadomo czy atazanawir hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania apiksabanu lub rywaroksabanu i atazanawiru 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 atazanawir hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania dabigatranu i atazanawiru z rytonawirem.
Edoksaban	Może powodować zwiększenie stężeń	Należy zachować ostrożność stosując edoksaban z atazanawirem.

	edoksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez atazanawir/rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy atazanawir hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	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 atazanawirem może spowodować zwiększenie lub zmniejszenie stężenia warfaryny.	Zaleca się uważne kontrolowanie wartości znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR) podczas stosowania atazanawiru, zwłaszcza na początku leczenia.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina	Atazanawir może zwiększyć stężenie karbamazepiny w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir na skutek indukującego działania karbamazepiny.	Karbamazepinę należy stosować ostrożnie w połączeniu z atazanawirem. W razie konieczności należy kontrolować jej stężenie w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta.
Fenytoina, fenobarbital	Rytonawir może zmniejszyć stężenie fenytoiny i (lub) fenobarbitalu w osoczu w wyniku indukcji CYP2C9 i CYP2C19. Nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir na skutek indukującego działania fenytoiny/fenobarbitalu.	Fenobarbital i fenytoinę należy stosować ostrożnie w połączeniu z atazanawirem z rytonawirem. Podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru/rytonawiru z fenytoiną lub fenobarbitem, konieczna może być modyfikacja dawki fenytoiny lub fenobarbitalu. Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta.
Lamotrygina	Jednoczesne stosowanie lamotryginy i atazanawiru z rytonawirem może spowodować zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji UGT1A4.	Lamotryginę należy stosować ostrożnie w połączeniu z atazanawirem i rytonawirem. W razie konieczności należy kontrolować jej stężenie i odpowiednio dostosować dawkę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Irynotekan	Atazanawir hamuje UGT i może zakłócać metabolizm irynotekanu, powodując zwiększenie jego toksyczności.	Podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru z irynotekaniem należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane irynotekanu.

<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Podczas stosowania z atazanawirem możliwe jest zwiększenie stężenia tych leków immunosupresyjnych na skutek hamowania aktywności CYP3A4.	Należy często kontrolować terapeutyczne stężenie tych leków do czasu ustabilizowania się stężeń w osoczu.
LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY		
<i>Leki przeciwarrytmiczne</i>		
Amiodaron, lidokaina o działaniu ogólnoustrojowym, chinidyna	Podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem możliwe jest zwiększenie stężenia tych leków przeciwarrytmicznych. Mechanizm interakcji amiodaronu lub lidokainy o działaniu ogólnoustrojowym z atazanawirem polega na hamowaniu CYP3A. Chinidyna ma wąski indeks terapeutyczny i jej stosowanie z atazanawirem jest przeciwwskazane ze względu na możliwość hamowania CYP3A przez atazanawir.	Należy zachować ostrożność i kontrolować terapeutyczne stężenie leków, jeśli to możliwe. Jednoczesne stosowanie chinidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Antagoniści kanałów wapniowych</i>		
Beprydyl	Atazanawiru nie należy stosować razem z produktami leczniczymi, które są substratami 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%) Deacetylodiltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Deacetylodiltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Deacetylodiltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nie obserwowano istotnego wpływu na stężenie atazanawiru. W porównaniu z podawaniem atazanawiru w monoterapii odnotowano zwiększenie maksymalnego odstępu PR. Nie zbadano jednoczesnego podawania diltiazemu i atazanawiru z	Zaleca się początkowe zmniejszenie dawki diltiazemu o 50% i następnie jej zwiększanie w razie konieczności oraz kontrolowanie zapisu EKG.

	rytonawirem. Mechanizm interakcji między diltiazemem a atazanawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	
Werapamil	Atazanawir może zwiększyć stężenie werapamilu w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4.	Podczas jednoczesnego stosowania werapamilu i atazanawiru należy zachować ostrożność.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutykazonu propionian donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir w kapsułkach 100 mg dwa razy na dobę)	Odnotowano znaczące zwiększenie stężenia flutykazonu propionianu w osoczu i zmniejszenie stężenia endogenego kortyzolu o około 86% (90% CI: 82%-89%). Większych zmian można spodziewać się po wziewnym zastosowaniu flutykazonu propionianu. U pacjentów otrzymujących rytonawir i wziewny lub donosowy flutykazonu propionian zgłaszano ogólnoustrojowe skutki działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy. Działania takie mogą również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem enzymów CYP3A układu cytochromu P450, np. budezonidu. Wpływ dużej ekspozycji ogólnoustrojowej na flutykazon na stężenie rytonawiru w osoczu nie jest jeszcze znane. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z rytonawirem i tych glikokortykoidów, chyba że możliwa korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykoidu ze ścisłym kontrolowaniem miejscowych i ogólnych działań lub zmianę na glikokortykoid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto podczas odstawiania glikokortykoidów dawkę należy zmniejszać stopniowo przez dłuższy czas.
PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZABURZENIACH WZWODU		
<i>Inhibitory PDE-5</i>		
Sildenafil, tadalafil, wardenafil	Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może spowodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE-5 i zwiększenie jego działań niepożądanych, w tym niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia i priapizm. Mechanizm	Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń wzroku razem z atazanawirem (patrz punkt 4.4). Dalsze informacje dotyczące jednoczesnego stosowania atazanawiru i sildenafilu, patrz także punkt TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE w tej tabeli.

	interakcji polega na hamowaniu CYP3A4.	
ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca i atazanawiru może spowodować znaczące zmniejszenie stężenia atazanawiru w osoczu. Przyczyną może być indukcja CYP3A4. Istnieje ryzyko utraty skuteczności leczenia i rozwoju oporności (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i preparatów zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestymat (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%) Norgestymat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestymat C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestymat C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Podawanie samego atazanawiru powodowało zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w wyniku hamującego działania atazanawiru na UGT i CYP3A4, a skutkiem podawania atazanawiru z rytonawirem jest zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu w wyniku indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie ekspozycji na progestageny może prowadzić do wystąpienia związanych z nimi działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na przestrzeganie przez pacjentki zaleceń dotyczących stosowania.	Jeśli pacjentka przyjmująca atazanawir z rytonawirem stosuje doustną antykoncepcję, zaleca się, aby doustny środek antykoncepcyjny zawierał ≥30 µg etynyloestradiolu. Pacjentce należy przypominać o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania środka antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania atazanawiru z rytonawirem z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi lub doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestymat, dlatego należy ich unikać. Zaleca się stosowanie innej wiarygodnej metody zapobiegania ciąży.
Etynyloestradiol 35 µg + noretyndron	Etynyloestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etynyloestradiol C _{max} ↑15%	

(atazanawir 400 mg raz na dobę)	<p>(↓1% ↑32%) Etynyloestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretyndron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretyndron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretyndron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Zwiększenie ekspozycji na progestagenu może prowadzić do wystąpienia związanych z nimi działań niepożądanych (np. oporności na insulinę, dyslipidemii, trądzika i plamienia), co może wpływać na przestrzeganie przez pacjentki zaleceń dotyczących stosowania.</p>	
PRODUKTY LECZNICZE ZMIENIAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny w dużym stopniu zależy od aktywności CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atazanawirem może spowodować zwiększenie ich stężeń.	Jednoczesne stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z atazanawirem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy może być również zwiększone przez atorwastatynę, która jest też metabolizowana przez udziale CYP3A4.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i atazanawiru. Jeśli podawanie atorwastatyny jest uznane za konieczne, należy stosować jej najmniejszą możliwą dawkę i uważnie kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Wprawdzie tego nie badano, ale możliwe jest zwiększenie ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy. W metabolizmie prawastatyny nie uczestniczy CYP3A4, a 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 atazanawirem w skojarzeniu	Jednoczesne stosowanie lomitapidu i atazanawiru z rytonawirem jest przeciwwskazane z powodu możliwego ryzyka dużego zwiększenia aktywności

	z rytonawirem może zwiększać jego stężenie.	transaminaz i hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
WZIEWNE BETA-2-MIMETYKI		
Salmeterol	Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie jego działań niepożądanych. Mechanizm tej interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania salmeterolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Buprenorfina raz na dobę, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 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 tej interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1. Nie odnotowano znaczącego wpływu na stężenie atazanawiru (podawanego z rytonawirem).	Jednoczesne stosowanie z atazanawirem/rytonawirem wymaga kontrolowania, czy u pacjenta nie występuje sedacja i objawy wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.
Metadon, stała dawka podtrzymująca (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono znaczącego wpływu na stężenie metadonu. Ponieważ wykazano, że rytonawir w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) nie wpływa istotnie na stężenie metadonu, na podstawie tych danych nie jest spodziewana interakcja podczas jednoczesnego stosowania metadonu i atazanawiru.	Podczas jednoczesnego stosowania metadonu i atazanawiru modyfikacja dawki nie jest konieczna.
TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE		
<i>Inhibitory PDE-5</i>		
Sildenafil	Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może spowodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE-5 i nasilenie jego działań niepożądanych.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowanego razem z atazanawirem. Stosowanie sildenafilu w tym wskazaniu z atazanawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	
LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są w istotnym stopniu metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych z jednoczesnym zastosowaniem atazanawiru i benzodiazepin. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można spodziewać się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe po jego podaniu doustnym. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i triazolamu lub doustnego midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie atazanawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo wymaga ostrożności. Atazanawir razem z midazolamem w postaci pozajelitowej można podawać w oddziale intensywnej opieki medycznej lub w podobnych warunkach, które umożliwiają ścisłą kontrolę kliniczną i odpowiednie postępowanie lecznicze w razie zahamowania czynności oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawkowania midazolamu, zwłaszcza 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 famotydy, albo 12 godzin przed jej podaniem. Pojedyncza dawka famotydy 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 atazanawirem bez rytonawiru może wpływać na stężenia apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu;
 - jednoczesne podawanie worykonazolu z atazanawirem bez rytonawiru może wpływać na stężenie atazanawiru;
 - jednoczesne podawanie flutykazonu z atazanawirem bez rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia flutykazonu w porównaniu z podawaniem flutykazonu w monoterapii;
 - w przypadku stosowania doustnej antykoncepcji z atazanawirem bez rytonawiru, doustny środek antykoncepcyjny powinien zawierać nie więcej niż 30 µg etynyloestradiolu;
 - modyfikacja dawki lamotryginy nie jest konieczna.

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 Atazanavir Accord z rytonawirem w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

W badaniu klinicznym AI424-182 atazanawir 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 atazanawir z rytonawirem w dawce 300/100 mg i 13 z 21 kobiet (62%) otrzymujących atazanawir 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 przeciwretrowirusowe (w skład którego nie wchodził atazanawir) i miały ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone atazanawirem z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone produktem Atazanavir Accord 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.

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

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

Karmienie piersią

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

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 atazanawir opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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 atazanawiru 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, jadłowstręt, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często: depresja, dezorientacja, niepokój, bezsenność, zaburzenia snu, nietypowe marzenia senne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często: ból głowy Niezbyt często: neuropatia obwodowa, omdlenie, niepamięć, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka</i>	Często: zażółcenie twardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> ^a Rzadko: wydłużenie odstępu QT ^a , obrzęk, 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, ból brzucha, nudności, niestrawność Niezbyt często: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie brzucha, aftowe zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, 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, zapalenie pęcherzyka żółciowego ^a
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często: wysypka Niezbyst często: rumień wielopostaciowy ^{a,b} , toksyczne wykwity skórne ^{a,b} , wysypka polekowa 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: atrofia mięśni, ból stawów, ból 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 nerki
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Niezbyt często: ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często: zmęczenie Niezbyst często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, gorączka, astenia Rzadko: zaburzenia chodu

^a Te działania niepożądane rozpoznano w okresie po wprowadzeniu atazanawiru do obrotu, ale ich częstości oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych z uwzględnieniem całkowitej liczby pacjentów otrzymujących atazanawir w ramach randomizowanych, kontrolowanych oraz innych dostępnych badań klinicznych (n=2321).

^b Więcej szczegółów znajduje się niżej w punkcie „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 atazanawirem mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania atazanawiru 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 atazanawir 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 atazanawirem 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 atazanawir 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 atazanawir 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 atazanawirem 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 atazanawirem 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 Atazanavir Accord 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 atazanawirem 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 atazanawir 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 grupy pacjentów

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 atazanawiru 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Postępowanie po przedawkowaniu atazanawiru powinno polegać na 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 atazanawiru. Ponieważ atazanawir jest metabolizowany w wątrobie i silnie wiąże się z białkami, to jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tej substancji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. Protease inhibitor – PI). Ta substancja wybiórczo hamuje 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 przeciwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi leczonych niewspomaganiem 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 niewspomaganiem 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 <i>de novo</i> dla PI (n=26) ^a
>20%	nie ma
10-20%	nie ma

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA \geq 400 kopii/ml).

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

Leczenie przeciwtretowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

^a Liczba pacjentów ze sparowanymi genotypami sklasyfikowanych jako niepowodzenia wirusologiczne (HIV RNA \geq 400 kopii/ml).

^b U 10 pacjentów istniała wstępna oporność fenotypowa na atazanawir z rytonawirem (krotność zmian [FC]>5,2). Krotność zmian wrażliwości w kulturach komórkowych w stosunku do dzikiego szczepu referencyjnego oznaczano 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 przeciwtretowirusowe 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 przeciwtretowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem prospektywnym porównującym atazanawir 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 883 pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwtretowirusowymi. W grupie otrzymującej produkt Atazanavir Accord 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

Wskaźnik	Atazanawir 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	
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.	Tydzień 96.
RNA HIV <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Szacunkowa różnica [95% CI] ^d	Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%] Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%]			
Analiza <i>per protocol</i> ^e	86 (n=392f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Szacunkowa różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
RNA HIV <50 kopii/ml, % wartości wyjściowej^d				
RNA HIV <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)
RNA HIV średnia zmiana od wartości wyjściowych, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana od wartości wyjściowych, komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana od wartości wyjściowych, komórki/mm³ w stosunku do wartości wyjściowych				
RNA HIV <100 000 kopii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Średnia wyjściowa liczba CD4 to 214 komórek/mm³ (w zakresie od 2 do 810 komórek/mm³), a średnie wyjściowe miano RNA HIV-1 w osoczu to 4,94 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

^b Atazanawiri rytonawir z tenofowirem dizoproksylem i emtrycytabiną (tabletki o ustalonej dawce 300 mg/200 mg raz na dobę).

^c Lopinawir i rytonawir z tenofowirem dizoproksylem i emtrycytabiną (tabletki o ustalonej dawce 300 mg/200 mg raz na dobę).

^d Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), w której brakujące dane uznawano za niepowodzenia.

^e Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (*per protocol*): wyłączono pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz pacjentów z dużymi odstępstwami od protokołu badania.

^f Liczba ocenianych pacjentów.

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

Badanie 136 (INDUMA)

W otwartym, randomizowanym, porównawczym badaniu po trwającej od 26 do 30 tygodni fazy indukcji z zastosowaniem atazanawiru z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i dwóch leków z grupy NRTI wykazano, że u pacjentów z zakażeniem HIV z zahamowaną w pełni replikacją tego wirusa skuteczność przeciwwirusowa niewzmocnionego atazanawiru w dawce 400 mg raz na dobę podawanego w skojarzeniu z dwoma NRTI w czasie 48-tygodniowej fazy podtrzymującej (n=87) jest

podobna do skuteczności atazanawiru z rytonawirem i z dwoma NRTI (n=85). Podstawą oceny był odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml: 78% pacjentów z grupy otrzymującej niewzmocniony atazanawir z dwoma NRTI w porównaniu z 75% pacjentów z grupy otrzymującej atazanawir z rytonawirem i z dwoma NRTI.

U 11 pacjentów (13%) z grupy otrzymującej niewzmocniony atazanawir i u 6 pacjentów (7%) z grupy otrzymującej atazanawir z rytonawirem wystąpił nawrót wirologiczny. U 4 pacjentów otrzymujących niewzmocniony atazanawir i u 2 pacjentów otrzymujących atazanawir z rytonawirem uzyskano RNA HIV >500 kopii/ml w fazie leczenia podtrzymującego. U żadnego z pacjentów z obu grup nie wystąpiła oporność na inhibitory proteazy. Substytucję M184V w cząsteczce odwrotnej transkryptazy, która decyduje o oporności na lamiwudynę i emtrycyabinę, wykryto u 2 pacjentów z grupy otrzymującej niewzmocniony atazanawir i u 1 pacjenta w grupie otrzymującej atazanawir z rytonawirem.

W porównaniu z grupą otrzymującą atazanawir z rytonawirem, wśród pacjentów otrzymujących niewzmocniony atazanawir odnotowano mniej przypadków przerwania leczenia (1 vs. 4) i mniej przypadków hiperbilirubinemii i żółtaczki (odpowiednio 18 i 28 pacjentów).

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 045 jest randomizowanym, wielośrodowym badaniem u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym po podaniu dwóch lub więcej schematów zawierających co najmniej jeden lek z grupy PI, NRTI i NNRTI, porównującym atazanawir podawany z rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) i atazanawir podawany z sakwinawirem (400/1200 mg raz na dobę) do lopinawiru podawanego z rytonawirem (400/100 mg w stałej dawce, dwa razy na dobę), każdy z badanych leków podawano w skojarzeniu z tenofowirem dizoproksylem fumaranem (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 atazanawir z rytonawirem oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

Głównym punktem końcowym była uśredniona pod względem czasu różnica 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/RTVb (300 mg/100 mg QD) n=120		LTV/RTVc (400 mg/100 mg BID) 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.
RNA HIV średnia zmiana od wartości wyjściowych, 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]
RNA HIV <50 kopii/ml, %^f (odpowiadający na leczenie/ oceniani)						
Wszyscy pacjenci	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	ND	ND
RNA HIV <50 kopii/ml wg wybranych wyjściowych substytucji 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 od wartości wyjściowych, komórki/mm ³						
Wszyscy pacjenci	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	ND	ND

^a Średnia wyjściowa liczba CD4 wynosiła 337 komórek/mm³ (w zakresie od 14 do 1543 komórek/mm³), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,4 log₁₀ kopii/ml (w zakresie od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopii/ml).

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

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

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

^f Analiza ITT, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia. Pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie LPV/RTV i ukończyli leczenie przed tygodniem 96. wyłączono z analizy dla 96. tygodnia. Odsetek pacjentów z RNA HIV <400 kopii/ml wyniósł 53% i 43% dla ATV/RTV oraz 54% i 46% dla LPV/RTV odpowiednio w 48. i 96 tygodniu leczenia.

^g Wybrane substytucje obejmowały dowolną 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).

ATV = atazanawir; RTV = rytonawir; LPV = lopinawir; ND = nie dotyczy.

QD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę

Przez 48 tygodni leczenia średnie zmiany od wyjściowego miana RNA HIV po podaniu atazanawiru z rytonawirem i lopinawiru z rytonawirem były podobne (non-inferior). Zbieżne wyniki otrzymano stosując metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. last observation carried forward, LOCF) (uśredniona pod względem czasu różnica wynosiła 0,11 [97,5% przedział ufności -0,15; 0,36]). Zgodnie z wynikami analizy danych od pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących wartości, odsetek pacjentów z RNA HIV <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej atazanawir z rytonawirem wynosił 55% (40%), a w grupie otrzymującej lopinawir z rytonawirem 56% (46%).

Przez 96 tygodni leczenia średnie zmiany RNA HIV od wartości wyjściowych po podaniu atazanawiru z rytonawirem i po podaniu lopinawiru z rytonawirem spełniały kryteria „nie gorszej skuteczności” w oparciu o obserwowane przypadki. Zbieżne wyniki otrzymano stosując metodę LOCF. Zgodnie z wynikami analizy danych od pacjentów objętych leczeniem, po wykluczeniu brakujących danych, odsetek pacjentów z RNA HIV <400 kopii/ml (<50 kopii/ml) w grupie otrzymującej atazanawir z rytonawirem wynosił 84% (72%), a w grupie otrzymującej lopinawir z rytonawirem 82%(72%). Należy zaznaczyć, że w czasie analizy z 96. tygodnia w badaniu pozostawało 48% wszystkich pacjentów.

Wykazano, że połączenie atazanawiru z sakwinawirem jest gorsze niż lopinawiru z rytonawirem.

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności atazanawiru 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 atazanawir (w postaci kapsułek lub proszku doustnego) z rytonawirem lub bez, w skojarzeniu z dwoma NRTI.

Dane kliniczne uzyskane w tym badaniu są niewystarczające, aby zalecać stosowanie atazanawiru (z rytonawitem 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 atazanawir 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)

Wskaźnik	Pacjenci wcześniej nieleczeni Atazanawir (kapsułki) i rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=16	Pacjenci wcześniej leczeni Atazanawir (kapsułki) i rytonawir (300 mg/100 mg raz na dobę) n=25
RNA HIV <50 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	81 (13/16)	24 (6/25)
RNA HIV <400 kopii/ml, %^a		
Wszyscy pacjenci	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 średnia zmiana od wartości wyjściowych, komórki/mm³		
Wszyscy pacjenci	293 (n=14b)	229 (n=14b)
RNA HIV <50 kopii/ml wg wybranych substytucji PI^c % (odpowiadający na leczenie/oceniań^d)		
0-2	ND	27 (4/15)
3	ND	-
≥4	ND	0 (0/3)

a Analiza ITT, w której brakujące dane uznawano jako niepowodzenia.

b Liczba ocenianych pacjentów

c Główne mutacje dotyczące PI: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; mniej istotne mutacje dotyczące PI: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V

d Obejmuje pacjentów z wyjściową opornością

ND = nie dotyczy

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne atazanawiru oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i stwierdzono znaczące różnice między obiema grupami. Farmakokinetyka atazanawiru ma charakter nieliniowy.

Wchłanianie: u pacjentów z zakażeniem HIV (n=33, połączone badania) po wielokrotnym podawaniu atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem średnia geometryczna (CV%) C_{max} atazanawiru miała wartość 4466 (42%) ng/ml z czasem do uzyskania C_{max} wynoszącym około 2,5 godziny. Średnie geometryczne (CV%) C_{min} oraz AUC atazanawiru wyniosły, odpowiednio, 654 (76%) ng/ml i 44185 (51%) ng·h/ml.

U pacjentów z zakażeniem HIV (n=13) po wielokrotnym podawaniu atazanawiru w dawce 400 mg raz na dobę z posiłkiem (bez rytonawiru) średnia geometryczna (CV%) C_{max} atazanawiru miała wartość 2298 (71) ng/ml z czasem do uzyskania C_{max} wynoszącym około 2,0 godzin. Średnie geometryczne (CV%) C_{min} oraz AUC atazanawiru wyniosły, odpowiednio, 120 (109) ng/ml i 14874 (91) ng·h/ml.

Wpływ pokarmu: podawanie atazanawiru z rytonawirem razem z jedzeniem optymalizuje biodostępność atazanawiru. Jednoczesne podanie atazanawiru w pojedynczej dawce 300 mg i 100 mg rytonawiru podczas lekkiego posiłku spowodowało, w porównaniu z podaniem na czczo, zwiększenie o 33% wartości AUC atazanawiru i o 40% jego stężenia maksymalnego (C_{max}) i 24-godzinnego. W porównaniu z podaniem na czczo, posiłek bogatotłuszczowy nie wpłynął na wartość AUC jednocześnie przyjętego atazanawiru, a wartość C_{max} mieściła się w 11% wartości uzyskanych po podaniu na czczo. 24-godzinne stężenie po podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczów zwiększało się o około 33% na skutek opóźnionego wchłaniania; mediana Tmax zwiększyła się od 2,0 do 5,0 godzin. Podawanie atazanawiru z rytonawirem z lekkim lub bogatotłuszczowym posiłkiem

zmniejszyło współczynnik zmienności AUC i C_{max} o około 25% w porównaniu z podawaniem na czczo. Atazanawir należy przyjmować z posiłkiem w celu zwiększenia biodostępności i zminimalizowania zmienności tych parametrów.

Dystrybucja: u ludzi atazanawir w zakresie stężeń od 100 do 10 000 ng/ml wiąże się w około 86% z białkami surowicy. Przy stężeniu 1000 ng/ml wiąże się w podobnym stopniu zarówno z kwaśną alfa-1 glikoproteiną (89%), jak i z albuminą (86%). W badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej u pacjentów z zakażeniem HIV atazanawir podawany w dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez 12 tygodni wykrywany był w płynie mózgowo-rdzeniowym i w nasieniu.

Metabolizm: badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalane z żółcią w postaci wolnej lub 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 niezmiennionej 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 niezmiennionej 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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmiennionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących atazanawiru z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=20), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, badano atazanawiru (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. Atazanawir (bez rytonawiru) podany w pojedynczej dawce 400 mg badano u dorosłych osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (14 osób w klasie B wg Childa-Pugha i 2 osoby w klasie C wg Childa-Pugha). Średnia wartość $AUC_{(0-\infty)}$ była o 42% większa u osób z zaburzeniami czynności wątroby niż u zdrowych osób. Średni okres półtrwania atazanawiru u osób z zaburzeniami czynności wątroby wyniósł 12,1 godziny, a u osób zdrowych 6,4 godziny. Nie badano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru po podaniu dawki 300 mg z rytonawirem. Należy spodziewać się, że u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stężenia atazanawiru z rytonawirem lub bez rytonawiru będą zwiększone (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 atazanawir 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.

Parametry farmakokinetyczne	2 trymestr (n=9)	3 trymestr (n=20)	Po porodzie (n=36)
C _{max} (ng/ml)	3729,09	3291,46	5649,10
Średnia geometryczna (CV%)	(39)	(48)	(31)
AUC (ng•h/ml)	34399,1	34251,5	60532,7
Średnia geometryczna (CV%)	(37)	(43)	(33)
C _{min} (ng/ml) ^b	663,78	668,48	1420,64
Średnia geometryczna (CV%)	(36)	(50)	(47)

^a Stwierdzono, że maksymalne stężenia i wartości AUC atazanawiru są o około 26-40% większe w okresie poporodowym (4-12 tygodni) niż obserwowane w przeszłości u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży. Minimalne stężenia atazanawiru w osoczu były około 2-krotnie większe w okresie poporodowym niż obserwowane w przeszłości u zakażonych HIV pacjentek niebędących w ciąży.

^b C_{min} jest stężeniem mierzonym 24 godziny po podaniu dawki.

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 ludzkiej mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30 μM) 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

plodności przy braku wpływu na kojarzenie i plodność. 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 zmętnienie 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

Atazanavir Accord, 150 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna
krospowidon typ B
magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

żelatyna
błękit brylantowy FCF (E 133)
żelaza tlenek czarny (E 172)
żelaza tlenek żółty (E 172)
tytanu dwutlenek (E 171)

Czarny tusz:

szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)
potasu wodorotlenek

Atazanavir Accord, 200 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna
krospowidon typ B
magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

żelatyna
błękit brylantowy FCF (E 133)
żelaza tlenek żółty (E 172)

tytanu dwutlenek (E 171)
żółcień pomarańczowa (E 110)
Czarny tusz:
szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)
potasu wodorotlenek

Atazanavir Accord, 300 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna
krospowidon typ B
magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

żelatyna
błękit brylantowy FCF (E 133)
żelaza tlenek żółty (E 172)
tytanu dwutlenek (E 171)
erytrozyna (E 127)
żółcień pomarańczowa (E 110)
Czarny tusz:
szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)
potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Atazanavir Accord, 150 mg, kapsułki, twarde są dostępne w blisterach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 30, 60 i 90 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku. Produkt leczniczy jest również dostępny w butelce z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierającej 60 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Atazanavir Accord, 200 mg, kapsułki, twarde są dostępne w blisterach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 30, 60 i 90 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku. Produkt leczniczy jest również dostępny w butelce z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierającej 60 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Atazanavir Accord, 300 mg, kapsułki, twarde są dostępne w blisterach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających 30, 60 i 90 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku. Produkt leczniczy jest również dostępny w butelce z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierającej 30 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atazanavir Accord, 150 mg	Pozwolenie nr 25552
Atazanavir Accord, 200 mg	Pozwolenie nr 25553
Atazanavir Accord, 300 mg	Pozwolenie nr 25554

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.09.2023