

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Atazanavir Krka, 150 mg, kapsułki, twarde

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka, twarda zawiera 79,43 mg laktozy jednowodnej.

Atazanavir Krka, 200 mg, kapsułki, twarde

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka, twarda zawiera 105,91 mg laktozy jednowodnej.

Atazanavir Krka, 300 mg, kapsułki, twarde

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka, twarda zawiera 158,86 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Atazanavir Krka, 150 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa, o wielkości „1”. Korpus kapsułki ma kolor biały lub prawie biały, wieczko zaś ma kolor brązowopomarańczowy. Na wieczku nadrukowany jest czarny napis „A150”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

Atazanavir Krka, 200 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa, o wielkości „0”. Korpus i wieczko kapsułki mają kolor brązowopomarańczowy. Na wieczku nadrukowany jest czarny napis „A200”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

Atazanavir Krka, 300 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa, o wielkości „00”. Korpus kapsułki ma kolor biały lub prawie biały, wieczko zaś ma kolor ciemnobrązowy. Na wieczku nadrukowany jest biały napis „A300”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

Masa ciała (kg)	Dawka produktu Atazanavir Krka 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 mogą być dostępne inne postaci farmaceutyczne tego produktu leczniczego (patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych). Zmianę leczenia z innych postaci farmaceutycznych na postać kapsułek zaleca się jedynie gdy pacjenci są już 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 dla innych postaci farmaceutycznych).

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i okres poporodowy

W drugim i trzecim trymestrze ciąży:

Atazanavir Krka w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg może nie zapewnić wystarczającej ekspozycji na atazanawir, zwłaszcza gdy działanie atazanawiru lub całego schematu jest 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 Atazanavir Krka do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg oraz monitorowanie stężenia leku (patrz punkty 4.6 i 5.2).
- Nie zaleca się stosowania produktu Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ze względów bezpieczeństwa, uwzględniających zwłaszcza ryzyko żółtaczki jąder podkomorowych mózgu.

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

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

Atazanavir Krka jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Atazanavir Krka 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 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 leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A4, ze względu na możliwość utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego, apalutamid, enkorafenib, iwosydenib, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) (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 glekaprewirem i pibrentaswirem w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby: Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększenie stężeń leku w surowicy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3). Bezpieczeństwo i skuteczność 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 razie nasilenia choroby wątroby u takich pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub całkowite odstawienie stosowanego leczenia.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Jednak u pacjentów poddawanych hemodializie nie zaleca się stosowania produktu Atazanavir Krka (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 Krka powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, przepisując produkt Atazanavir Krka 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 wznowiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być zatem poinformowani o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

W badaniach klinicznych wykazano, że 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 atazanawir, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu Atazanavir Krka 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 produktu Atazanavir Krka wzmocnionego rytonawirem, co zapewnia optymalne parametry farmakokinetyczne i optymalny poziom supresji wirusologicznej.

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

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

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

Nie należy stosować produktu Atazanavir Krka 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 dyzoprosyl. 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

Chociaż 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 skórnych oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwowani w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki, należy przerwać leczenie produktem Atazanavir Krka.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u

pacjenta SJS lub DRESS, związanych ze stosowaniem produktu Atazanawir Krka, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem Atazanawir Krka.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

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

Skojarzone stosowanie worykonazolu i produktu Atazanawir Krka 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 Atazanawir Krka/rytonawiru i flutykazonu, ani innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo

Bezobjawowe wydłużenie odstępu PR występowało częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego i drugiego (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że mogą powodować wydłużenie odstępu PR. U dzieci z wcześniej istniejącymi zaburzeniami przewodzenia (blokiem

przedsionkowo-komorowym w stopniu drugim lub wyższym, lub złożonym blokiem pęczka Hisa), produkt Atazanavir Krka należy stosować ostrożnie i tylko wówczas gdy korzyść przewyższa ryzyko. Zaleca się monitorowanie czynności serca, biorąc pod uwagę stan kliniczny (np. występowanie bradykardii).

Skuteczność

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4. Jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu przeciwwskazane jest stosowanie produktu Atazanavir Krka 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 atazanawiru z glekaprewirem i pibrentaswirem w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AlAT związane ze znacznym wzrostem stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

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

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

W tabeli poniżej wymieniono interakcje pomiędzy atazanawirem a innymi produktami leczniczymi, również takimi, z którymi skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane:

Tabela 2: Interakcje między atazanawirem a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW HCV		

Grazoprewir 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanawir C_{max}: ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanawir C_{min}: ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprewir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprewir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprewir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Stężenie grazoprewiru było znacznie zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	Skojarzone stosowanie atazanawiru z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na znaczące zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu oraz związaną z tym możliwość wzrostu ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności AlAT (patrz punkt 4.3).
Elbaswir 50 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanawir C_{max}: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanawir C_{min}: ↑15% (↑2% ↑29%) Elbaswir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbaswir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbaswir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) Stężenie elbaswiru było zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	
Sofosbuwir 400 mg/ welpataswir 100 mg/ woksylaprewir 100 mg w dawce pojedynczej* (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Sofosbuwir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuwir c_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) Welpataswir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Welpataswir c_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Woksylaprewir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Woksylaprewir c_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70-143% Nie badano wpływu ekspozycji na atazanawir i rytonawir. Przewidywany: ↔ Atazanawir ↔ Rytonawir Mechanizm interakcji pomiędzy	Oczekuje się, że równoczesne podawanie atazanawiru z produktami zawierającymi woksylaprewir zwiększy stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się skojarzonego stosowania atazanawiru ze schematami zawierającymi woksylaprewir.

	atazanawirem z rytonawirem i sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem polega na hamowaniu OATP1B, Pgp i CYP3A.	
Glekaprewir 300 mg/ pibrentaswir 120 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę*)	Glekaprewir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprewir c_{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprewir c_{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentaswir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaswir c_{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaswir c_{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Zgłaszano wpływ atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru	Skojarzone stosowanie atazanawiru z glekaprewirem i pibrentaswirem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zwiększenia aktywności AlAT spowodowane znacznym wzrostem stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPŁYTKOWE		
Tikagrelor	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Skojarzone stosowanie atazanawiru i tikagreloru nie jest zalecane ze względu na potencjalne zwiększanie aktywności przeciwplatekowej tikagreloru.
Klopidogrel	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Skojarzone stosowanie z klopidogrelem nie jest zalecane ze względu na potencjalne zmniejszanie aktywności przeciwplatekowej klopidogrelu.
Prasugrel	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Nie ma potrzeby dostosowania dawki w przypadku skojarzonego stosowania prasugrelu i atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru).
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie badano skojarzonego stosowania atazanawiru i rytonawiru z innymi inhibitorami proteazy, ale można spodziewać się zwiększenia narażenia na inne inhibitory proteazy. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.		
Rytonawir 100 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę) Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanawir C_{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanawir C_{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *W połączonej analizie, atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg (n=33) porównywano do atazanawiru 400 mg bez rytonawiru (n=28). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i rytonawirem polega na hamowaniu CYP3A4.	Rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę jest stosowany w celu wspomagania farmakokinetyki atazanawiru.

Indynawir	Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) z powodu hamowania aktywności UGT.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z indynawirem (patrz punkt 4.4).
<i>Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		
Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny.	W oparciu o uzyskane wyniki z tych badań i przy założeniu, że rytonawir nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTIs, jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych i atazanawiru nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na te produkty lecznicze.
Abakawir	Skojarzone podawanie abakawiru i atazanawiru nie powinno powodować istotnej zmiany w ekspozycji na abakawir.	
Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg/stawudyna 40 mg, obie w dawce pojedynczej (atazanawir 400 mg w dawce pojedynczej)	Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną. Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny. Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.	Dydanozyna powinna być przyjmowana na czczo 2 godziny po atazanawirze przyjętym z posiłkiem. Jednoczesne podawanie stawudyny z atazanawirem nie powinno powodować istotnych zmian w ekspozycji na stawudynę.
Dydanozyna (kapsułki)	Dydanozyna (z pokarmem)	

powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce pojedynczej (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Dydanozyna AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Dydanozyna C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Dydanozyna C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru, kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednakże pokarm zmniejszał stężenia dydanozyny.	
Fumaran tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoprosylu odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu. Badania przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV.	Atazanawir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanawir C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanawir C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%)* *W połączonej analizie kilku badań klinicznych atazanawir/rytonawir 300/100 mg podawane z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu (n=39) było porównywane z atazanawirem/rytonawirem 300/100 mg (n=33). Skuteczność atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu wykazano w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów w badaniu klinicznym 045 i w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniu 138 (patrz punkty 4.8 i 5.1). Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i fumaranem tenofowiru dyzoprosylu jest nieznan.	Podczas jednoczesnego stosowania z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu zaleca się podawanie 300 mg atazanawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i fumaranem tenofowiru dyzoprosylu w dawce 300 mg (wszystkie w postaci pojedynczych dawek podawanych z posiłkiem).
Fumaran tenofowiru dyzoprosylu 300 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) 300 mg fumaranu tenofowiru dyzoprosylu odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoprosylu.	Fumaran tenofowiru dyzoprosylu AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Fumaran tenofowiru dyzoprosylu C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Fumaran tenofowiru dyzoprosylu C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z fumaranem tenofowiru dyzoprosylu, w tym zaburzeń nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z	Skojarzone podawanie efawirenu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz

rytonawirem 100 mg raz na dobę)	pokarmem Atazanawir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanawir C_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanawir C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*	punkt 4.4).
Efawirenz 600 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 200 mg raz na dobę)	Atazanawir (po południu): wszystkie leki podawano z pokarmem Atazanawir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanawir C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanawir C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%) */** *Kiedy porównano atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg podawane raz na dobę wieczorem bez efawirenu. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na jego skuteczność. Mechanizm interakcji pomiędzy efawirenzem i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4. **W oparciu o porównanie historyczne.	
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych HIV	Newirapina AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Newirapina C_{max}: ↑21% (↑11% ↑32%) Newirapina C_{min}: ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanawir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanawir C_{max}: ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanawir C_{min}: ↓59% (↓73% ↓40%)* *Kiedy porównano atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg podawane bez newirapiny. Zmniejszenie wartości C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. Mechanizm interakcji pomiędzy newirapiną i atazanawirem polega na indukcji CYP3A4.	Skojarzone podawanie newirapiny i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory integrazy</i>		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Raltegrawir AUC: ↑41% Raltegrawir C_{max}: ↑24%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.

(atazanawir/rytonawir)	Raltegrawir C_{12hr} : ↑77%	
	Mechanizm działania polega na zahamowaniu aktywności UGT1A1.	
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klarytromycyna C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klarytromycyna C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klarytromycyna 14-OH klarytromycyna AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarytromycyna C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarytromycyna C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanawir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanawir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanawir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%) Zmniejszenie dawki klarytromycyny może spowodować wystąpienie subterapeutycznych stężeń 14-hydroksyklarytromycyny. Mechanizm interakcji klarytromycyna/atazanawir polega na hamowaniu CYP3A4.	Nie można ustalić zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki, dlatego należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania atazanawiru z klarytromycyną.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Ketokonazol i itraconazol powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z atazanawirem i rytonawirem, nie zaleca się stosowania dużych dawek itraconazolu (>200 mg/dobę).
Itraconazol	Itraconazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem jak i substratem CYP3A4.	

	Opierając się na danych uzyskanych dla innych wzmocnionych PIs i ketokonazolu, dla których wartość AUC ketokonazolu zwiększyła się 3-krotnie, przypuszcza się, że atazanawir i rytonawir zwiększają stężenia ketokonazolu lub itraconazolu.	
Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19.	Worykonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Worykonazol C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Worykonazol C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanawir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanawir C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanawir C_{min}: ↓20 % (↓28 % ↓10%) Rytonawir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Rytonawir C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Rytonawir C_{min}: ↓25% (↓35% ↓14%) U większości pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 należy spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na worykonazol i atazanawir.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania worykonazolu i atazanawiru z rytonawirem, chyba że ocena korzyść/ryzyko potwierdzi zasadność stosowania worykonazolu (patrz punkt 4.4). Gdy wymagane jest leczenie worykonazolem, należy wykonać badanie genotypu pacjenta pod kątem CYP2C19, jeśli to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy postępować zgodnie z następującymi zaleceniami, odpowiednio do statusu CYP2C19: - u pacjentów z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP2C19 zalecane jest ściśle monitorowanie kliniczne utraty skuteczności zarówno worykonazolu (objawy kliniczne), jak i atazanawiru (odpowiedź wirusologiczna). - u pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19 zalecane jest ściśle monitorowanie kliniczne i laboratoryjne działań niepożądanych związanych ze stosowaniem worykonazolu. Jeśli badanie genotypu nie jest możliwe, należy prowadzić pełne monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.
Worykonazol 50 mg dwa razy na dobę (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) Osoby bez funkcjonalnego allelu CYP2C19.	Worykonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Worykonazol C_{max}: ↑438% (↑355% ↑539%) Worykonazol C_{min}: ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanawir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanawir C_{max}: ↓19% (↓34%↔0,2%) Atazanawir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13%) Rytonawir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Rytonawir C_{max}: ↓11% (↓24% ↑4%)	

	Rytonawir C_{min}: ↓19% (↓35% ↑1%) U niewielkiej liczby pacjentów bez funkcjonalnego allelu CYP2C19, należy spodziewać się znacznego zwiększenia ekspozycji na worykonazol.	
Flukonazol 200 mg raz na dobę (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie skojarzonego stosowania atazanawiru i rytonawiru z flukonazolem.	Nie ma konieczności dostosowania dawkowania flukonazolu i atazanawiru.
LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE		
Ryfabutyna 150 mg dwa razy w tygodniu (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Ryfabutyna AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Ryfabutyna C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Ryfabutyna C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-deacetylo-ryfabutyna C_{min}: ↑1045% (↑715% ↑1510%)** **Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%). We wcześniejszych badaniach ryfabutyna nie zmieniała farmakokinetyki atazanawiru.	W czasie podawania atazanawiru zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwany wzrost ekspozycji na ryfabutynę zaleca się nasilić kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Nie ma konieczności dostosowania dawki dla atazanawiru.
Ryfampicyna	Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% pola pod krzywą (AUC) atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki atazanawiru lub innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała częste występowanie działań niepożądanych ze strony	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z atazanawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

	↓8%)* Atazanawir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących zwiększoną dawkę atazanawiru 400 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę		
Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanawir C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanawir C _{min} : ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotydyna 40 mg dwa razy na dobę	Atazanawir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanawir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanawir C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	*Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i fumaranem tenofowiru dyzoproksylu w pojedynczej dawce 300 mg podawanych jednocześnie w czasie posiłku. Gdy porównywano do atazanawiru w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg <i>bez tenofowiru dyzoproksylu</i>, należy spodziewać się dodatkowego zmniejszenia stężenia atazanawiru o około 20%. Interakcja ta spowodowana jest zmniejszeniem rozpuszczalności atazanawiru w wyniku zwiększenia pH w żołądku po podaniu blokerów receptora H₂.	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 2 godziny po omeprazolu Atazanawir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanawir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanawir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Nie zaleca się równoczesnego podawania atazanawiru z rytonawirem i inhibitorami pompy protonowej. Jeśli uważa się, że skojarzone podanie jest konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz jednoczesne zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru.; nie należy przekraczać dawek inhibitorów pompy protonowej odpowiadających 20 mg omeprazolu (patrz punkt 4.4).
Omeprazol 20 mg raz na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir (rano): 1 godzinę po omeprazolu Atazanawir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)*	

	Atazanawir $C_{\max}$ ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanawir $C_{\min}$ ↓31% (↓46% ↓12%)* *Kiedy porównywano atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę. Nie ograniczono zmniejszania wartości AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$, gdy zwiększoną dawkę atazanawiru i rytonawiru (400/100 mg raz na dobę) podawano 12 godzin po podaniu omeprazolu. Chociaż tego nie badano, przypuszcza się, że podobne działanie mają inne inhibitory pompy protonowej. To zmniejszenie ekspozycji na atazanawir może mieć negatywny wpływ na jego skuteczność. Interakcja ta jest skutkiem zmniejszenia rozpuszczalności atazanawiru wraz ze zwiększeniem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące	Stosowanie atazanawiru wraz z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, może prowadzić do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu w wyniku wzrostu pH soku żołądkowego.	Atazanawir należy podawać 2 godziny przed lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Możliwe zwiększenie stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i rytonawir.	Skojarzone stosowanie alfuzosyny z atazanawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
<i>Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (ang. direct oral anticoagulants, DOACs)</i>		
Apiksaban Rywaroksaban	Może powodować zwiększenie stężeń apiksabanu i rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania apiksabanu lub rywaroksabanu i atazanawiru z rytonawirem.

	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i (lub) P-gp przez atazanawir i(lub) 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.	
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 edoksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez atazanawir i(lub) rytonawir. Rytonawir jest silnym inhibitorem P-gp. Nie wiadomo czy atazanawir hamuje P-gp ale nie można tego wykluczyć.	Należy zachować ostrożność stosując edoksaban z atazanawirem. Należy zapoznać się z punktami 4.2 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla edoksabanu dotyczącymi dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp.
<i>Antagoniści witaminy K</i>		
Warfaryna	Jednoczesne stosowanie z atazanawirem może zwiększyć lub zmniejszyć stężenia warfaryny.	Zaleca się uważne monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas stosowania z atazanawirem, zwłaszcza rozpoczynając leczenie.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina	Atazanawir może zwiększać stężenia karbamazepiny w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Ze względu na indukujące działanie karbamazepiny nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir.	Stosowanie karbamazepiny w połączeniu z atazanawirem (z rytonawirem lub bez) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko utraty odpowiedzi wirusologicznej i rozwoju oporności (patrz punkt 4.3). Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta

		na leczenie.
Fenytoina, fenobarbital	Rytonawir może zmniejszać stężenia fenytoiny i (lub) fenobarbitalu w osoczu w wyniku indukcji CYP2C9 i CYP2C19. Ze względu na efekt tej indukcji na fenytoinę i fenobarbital nie można wykluczyć zmniejszenia ekspozycji na atazanawir.	Stosowanie fenobarbitalu i fenytoiny w połączeniu z atazanawirem (z rytonawirem lub bez) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko utraty odpowiedzi wirusologicznej i rozwoju oporności (patrz punkt 4.3). Należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną pacjenta na leczenie.
Lamotrygina	Skojarzone stosowanie lamotryginy z atazanawirem i rytonawirem może zmniejszać stężenia lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji UGT1A4.	Lamotryginę należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z atazanawirem i rytonawirem. W razie konieczności należy monitorować stężenia lamotryginy i odpowiednio dostosować dawkę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Apalutamid	Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez apalutamid i hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir/rytonawir.	Skojarzone stosowanie z atazanawirem (z rytonawirem lub bez) jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zmniejszenia stężenia atazanawiru i rytonawiru w osoczu i związaną z tym utratę odpowiedzi wirusologicznej oraz możliwą opornością na klasę inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.3). Ponadto, podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem/rytonawirem, może dojść do zwiększenia stężenia apalutamidu w surowicy, co może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, w tym napadów drgawek.
Enkorafenib	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Skojarzone stosowanie enkorafenibu z atazanawirem (z rytonawirem lub bez) jest przeciwwskazane ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirusologicznej, rozwoju oporności, zwiększenia stężenia enkorafenibu w osoczu i związane z tym ryzyko poważnych działań niepożądanych takich jak wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Iwosydenib	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Skojarzone stosowanie iwosydenibu z atazanawirem (z rytonawirem lub bez) jest przeciwwskazane ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirusologicznej, rozwoju oporności, zwiększenia stężenia iwosydenibu w osoczu i związane z

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

	przewodzone badań nad jednoczesnym podawaniem diltiazemu i atazanawiru z rytonawirem. Interakcja pomiędzy diltiazemem a atazanawirem zachodzi przez hamowanie CYP3A4.	
Werapamil	Stężenia werapamilu w surowicy mogą być zwiększone przez atazanawir na skutek hamowania CYP3A4.	Należy zachować ostrożność stosując werapamil wraz z atazanawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon i inne kortykosteroidy (wszystkie drogi podania)	Skojarzone stosowanie z deksametazonem lub innymi kortykosteroidami indukującymi CYP3A może spowodować utratę działania terapeutycznego atazanawiru i rozwój oporności na atazanawir i (lub) rytonawir. Należy rozważyć zastosowanie innych kortykosteroidów. Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez deksametazon i hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Skojarzone stosowanie z kortykosteroidami (wszystkie drogi podania), które są metabolizowane przez CYP3A, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania, może zwiększać ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Należy rozważyć potencjalne korzyści z leczenia wobec ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W przypadku skojarzonego stosowania kortykosteroidów podawanych miejscowo, wrażliwych na hamowanie CYP3A, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego kortykosteroid w odniesieniu do warunków lub zastosowań, które zwiększają jego wchłanianie ogólnoustrojowe.
Propionian flutyzonu donosowo 50 µg 4 razy na dobę przez 7 dni (rytonawir kapsułki 100 mg dwa razy na dobę) oraz kortykosteroidy wziewne/donosowe	Obserwowano znaczące zwiększenie stężenia propionianu flutyzonu w osoczu, podczas gdy stężenie endogennego kortyzolu obniżyło się o około 86% (90% przedział ufności: 82-89%). Można spodziewać się bardziej nasilonego efektu po podaniu propionianu flutyzonu wziewnie. Opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i niedoczynność nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru i rytonawiru z wymienionymi glikokortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A4, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, ściśle monitorując ich działania miejscowe i ogólnoustrojowe, lub rozważyć zmianę na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np.

	propionian flutykazonu donosowo lub wziewnie. Może to dotyczyć także innych kortykosteroidów metabolizowanych przez cytochrom P450 3A, np. budezonidu. Wpływ dużej ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazon na stężenia osoczowe rytonawiru nie jest jeszcze poznany. Interakcja zachodzi przez hamowanie CYP3A4. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) i innych kortykosteroidów wziewnych/donosowych wywoła takie same skutki.	beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać dawki przez dłuższy czas. Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wziewnych/donosowych i atazanawiru (z rytonawirem lub bez rytonawiru) może zwiększać stężenie kortykosteroidów wziewnych/donosowych w osoczu. Należy zachować ostrożność. Należy rozważyć alternatywę dla kortykosteroidów wziewnych/donosowych, szczególnie w razie długotrwałego stosowania.
--	--	---

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI

Inhibitory PDE5

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

ANTAGONIŚCI RECEPTORA HORMONU UWALNIAJĄCEGO GONADOTROPINĘ (GnRH)

Elagoliks	Mechanizm interakcji przewiduje zwiększenie ekspozycji na elagoliks w razie zahamowania CYP3A4 przez atazanawir i (lub) rytonawir.	Jednoczesne stosowanie elagoliksu w dawce 200 mg dwa razy na dobę i atazanawiru (z rytonawirem lub bez) przez okres dłuższy niż 1 miesiąc nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak utrata masy kostnej i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Jednoczesne stosowanie elagoliksu w dawce 150 mg raz na dobę i atazanawiru (z rytonawirem lub bez) należy ograniczyć do 6 miesięcy.
------------------	---	---

INHIBITORY KINAZ

Fostamatynib	Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez	Jednoczesne stosowanie fostamatynibu z atazanawirem
---------------------	--	--

	atazanawir i (lub) rytonawir.	(z rytonawirem lub bez) może zwiększać stężenie R406, aktywnego metabolitu fostamatynibu, w osoczu. Należy monitorować toksyczność ekspozycji na R406 skutkującą zależnymi od dawki działaniami niepożądanymi, takimi jak hepatotoksyczność i neutropenia. Może być wymagane zmniejszenie dawki fostamatynibu.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jednoczesne stosowanie atazanawiru z ziołem dziurawca może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu. Efekt ten może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na lek (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie atazanawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 25 µg + norgestimat (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etynyloestradiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etynyloestradiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Podczas gdy po podaniu samego atazanawiru stężenie etynyloestradiolu zwiększało się w wyniku hamowania UGT i CYP3A4 przez atazanawir, podanie atazanawiru z rytonawirem prowadzi do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu z powodu indukującego działania rytonawiru. Zwiększenie narażenia na związek o działaniu progesteronu może prowadzić do związanych z nim działań niepożądanych (np.	Jeśli jednocześnie stosuje się doustną antykoncepcję oraz atazanawir/rytonawir, zaleca się, aby doustny lek antykoncepcyjny zawierał co najmniej 30 µg etynyloestradiolu. Należy pouczyć pacjentkę o konieczności ścisłego przestrzegania dawkowania leku antykoncepcyjnego. Nie badano jednoczesnego stosowania atazanawiru/rytonawiru z innymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny inne niż norgestimat i dlatego należy tego unikać. Zaleca się stosowanie innych odpowiednich metod antykoncepcyjnych.

	insulinooporności, dyslipidemii, trądziku i plamienia), co może wpływać na stosowanie leku.	
Etynyloestradiol 35 µg + noretyndron (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Etynyloestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etynyloestradiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etynyloestradiol C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Noretyndron AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretyndron C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretyndron C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Zwiększenie ekspozycji na progestageny może prowadzić do związanych z tym działań niepożądanych (np. insulinooporności, dyslipidemii, trądziku i plamienia), co może mieć niekorzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentkę.	
LEKI ZMIENIAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Symwastatyna Lowastatyna	Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4, jednoczesne podawanie atazanawiru może powodować zwiększenie ich stężeń.	Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z atazanawirem jest przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy może być także zwiększone przez atorwastatynę, która jest również metabolizowana przez CYP3A4.	Skojarzone stosowanie atorwastatyny z atazanawirem nie jest zalecane. Jeśli jednak stosowanie atorwastatyny uznano za bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i ściśle kontrolować bezpieczeństwo (patrz punkt 4.4).
Prawastatyna Fluwastatyna	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.	Należy zachować ostrożność.
<i>Inne leki zmieniające stężenie lipidów</i>		

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

LEKI USPOKAJAJĄCE		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie atazanawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Nie wykonano badań interakcji pomiędzy podawanymi jednocześnie atazanawirem a benzodiazepinami. Biorąc pod uwagę dane uzyskane w czasie stosowania innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru z triazolamem lub doustnie podawanym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując atazanawir z parenteralnie podawanym midazolamem. Jeśli atazanawir stosuje się jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, należy to wykonać na oddziale intensywnej terapii lub podobnym oddziale, co pozwoli na ścisłe monitorowanie pacjenta i odpowiednie postępowanie w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

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

Obowiązują te same zalecenia dotyczące interakcji z innymi lekami, z następującymi wyjątkami:

- nie zaleca się jednoczesnego podawania z tenofowirem, inhibitorami pompy protonowej i buprenorfiną, a przeciwwskazane jest podawanie z karbamazepiną, fenytoiną i fenobarbitem.
- nie zaleca się jednoczesnego podawania z famotydyną, jednak w razie konieczności jej zastosowania atazanawir bez rytonawiru należy podawać albo 2 godziny po podaniu famotydyny, albo 12 godzin przed jej podaniem. Pojedyncza dawka famotydyny nie powinna przekraczać 20 mg, a jej całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg.
- należy wziąć pod uwagę, że
 - jednoczesne stosowanie apiksabanu, dabigatranu lub rywaroksabanu z 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 podawania z atazanawirem bez rytonawiru doustnego leku antykoncepcyjnego zaleca się, aby lek ten zawierał nie więcej niż 30 µg etynyloestradiolu,
 - nie jest konieczne dostosowanie dawki lamotryginy.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zastosowanie produktu Atazanavir Krka z rytonawirem w czasie ciąży można rozważyć 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 przeciwtretowirusowe (w skład którego nie wchodził atazanawir) i miały ujemny wynik badania HIV-1 DNA po porodzie i (lub) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Troje z 20 niemowląt (15%) urodzonych przez kobiety leczone atazanawirem z rytonawirem w dawce 300/100 mg i czworo z 20 niemowląt (20%) urodzonych przez kobiety leczone atazanawirem 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 przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być poinformowani, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających 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 przeciwtretowirusowymi 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 tenofowir dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Parametry metaboliczne

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

Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia 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

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

Innymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych o znaczeniu klinicznym (stopień nasilenia 3 i 4) opisywanymi u co najmniej 2% pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające atazanawir i więcej niż jeden lek z grupy NRTIs, były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%),

zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej/ transaminazy glutaminowo-szczawianowej (AspAT/SGOT) (3%), zwiększenie aktywności lipazy (3%).

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

Dzieci i młodzież

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

W badaniach klinicznych AI424-397 i AI424-451 u dzieci od 3. miesiąca życia do 11 lat średni okres leczenia 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 populacje

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

177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów ze współwystępującymi zakażeniami częściej występowało wyjściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości zwiększania stężenia bilirubiny w surowicy u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość pojawiającego się w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem była porównywalna dla 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 **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

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 punkt 4.4 i 4.8).

Postępowanie po przedawkowaniu produktu Atazanavir Krka powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających, w tym na kontroli parametrów życiowych, wykonaniu elektrokardiogramu (EKG) i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli jest to wskazane, to aby usunąć niewchłonięty atazanawir należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Można podać aktywny węgiel, aby wspomóc usuwanie niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu Atazanavir Krka. 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: J05AE08

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 zakażeniu innych komórek.

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

Oporność

Leczenie przeciwwretrowirusowe u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

Leczenie przeciwwretrowirusowe u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki kliniczne

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi

Badanie 138 jest międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem prospektywnym, porównującym atazanawir z rytonawirem (300 mg/100 mg raz na dobę) i lopinawir z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę), każde w skojarzeniu z ustaloną dawką fumaranu tenofowiru dyzopropksylu i emtrycytabiny (tabletki 300 mg/200 mg raz na dobę), przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W grupie otrzymującej atazanawir 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

	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.
HIV RNA <50 kopii/ml, %				
Wszyscy pacjenci ^d	78	74	76	68
Oszacowana różnica [95% CI] ^d	Tydzień 48.: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Tydzień 96.: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza per protocol ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Oszacowana różnica ^e [95% CI]	Tydzień 48.: -3% [-7,6%, 1,5%] Tydzień 96.: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopii/ml, % wartości początkowej^d				
HIV RNA				
<100 000 kopii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopii/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Liczba CD4				
<50 komórek/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 komórek /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 komórek /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 komórek /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, log₁₀ kopii/ml				
Wszyscy pacjenci	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm³				

Wszyscy pacjenci	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej, komórki/mm ³ w stosunku do wartości początkowej				
HIV RNA	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
<100 000 kopii/ml				
≥100 000 kopii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Liczba ocenianych pacjentów.

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

Badanie 136 (INDUMA)

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

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

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

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwtretowirusowymi

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), każdą z kombinacji podawano w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu (patrz punkty 4.5 i 4.8) i jednym lekiem z grupy NRTI. U pacjentów dobranych losowo do badania średni czas ekspozycji na wcześniejsze leczenie przeciwtretowirusowe 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 i rytonawir oraz 17 ze 123 (14%) w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem miało cztery lub więcej substytucji PI w pozycjach L10, M46, I54, V82, I84, i L90. U trzydziestu dwóch procent pacjentów w badaniu stwierdzono szczepy wirusa z mniej niż dwiema substytucjami NRTI.

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

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

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

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

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

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

^d Przedział ufności.

^e Liczba ocenianych pacjentów.

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

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

ND = nie dotyczy.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności atazanawiru opiera się na danych z otwartego wielośrodkowego badania klinicznego AI424-020 u pacjentów od 3. miesiąca życia do

21 lat. Ogólnie w badaniu tym 182 dzieci (81 wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo 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 w postaci kapsułek (z rytonawirem lub bez rytonawiru) u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

W Tabeli 7. przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od 41 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które otrzymywały 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)

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

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

^b Liczba ocenianych pacjentów.

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

^d Obejmuje pacjentów z opornością na początku leczenia.

ND = nie dotyczy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

2,0 godzin. Średnia geometryczna (CV%) C_{min} i AUC atazanawiru wynosiła odpowiednio 120 (109) ng/ml i 14874 (91) ng•h/ml.

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

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

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

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek: u zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących atazanawiru z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=20), w tym pacjentów poddawanych hemodializie, badano atazanawir (bez rytonawiru) po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego), wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne były zmniejszone o 30 do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm 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) oceniano w badaniu obejmującym dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (14 przypadków klasy B w skali Child-Pugh i 2 przypadki klasy C w skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki 400 mg. Średnia wartość $AUC_{(0-\infty)}$ była o 42% większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niż u zdrowych pacjentów. Średni czas półtrwania atazanawiru u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wynosił 12,1 godzin wobec 6,4 godzin u zdrowych pacjentów. Nie badano wpływu zaburzenia czynności

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

Płeć/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 atazanawiru z rytonawirem podawanych po posiłku u kobiet w ciąży zakażonych HIV.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca (hERG) był hamowany o 15% przy stężeniach (30 µM) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym

stężeniom wolnego leku przy C_{max} u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD_{90}) 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. Dalsze 9-miesięczne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nieklinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć 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 cyklę płodności bez wpływu na kojarzenie i płodność. Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów ani królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U ciężarnych samic królików, martwych i umierających po dawkach, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego, stwierdzano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit. 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 bez aktywacji, jak w obecności aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojader w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

laktoza jednowodna
krospowidon (typ A)
magnezu stearynian

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 150 mg kapsułki, twarde

Korpus:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelatyna

Wieżko:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek, żółty (E 172)
żelaza tlenek, czerwony (E 172)
żelatyna
tusze:

szelak
żelaza tlenek, czarny (E 172)
potasu wodorotlenek

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 200 mg kapsułki, twarde

Korpus:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek, żółty (E 172)
żelaza tlenek, czerwony (E 172)
żelatyna

Wieczko:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek, żółty (E 172)
żelaza tlenek, czerwony (E 172)
żelatyna

tusz:

szelak
żelaza tlenek, czarny (E 172)
potasu wodorotlenek

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde

Korpus:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelatyna

Wieczko:

tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek, żółty (E 172)
żelaza tlenek, czerwony (E 172)
żelaza tlenek, czarny (E 172)
żelatyna

tusz:

szelak
tytanu dwutlenek (E 171)
potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Atazanavir Krka 150 mg i 200 mg kapsułki, twarde

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć, zabezpieczającym

przed dostępem dzieci: 60 kapsulek, twardych, w pudełku tekturowym.

Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć, zabezpieczającym przed dostępem dzieci: 30 kapsulek, twardych i 90 (3 x 30) kapsulek, twardych, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

150 mg kapsułki, twarde

60 kapsulek, twardych: EU/1/19/1353/001

200 mg kapsułki, twarde

60 kapsulek, twardych: EU/1/19/1353/002

300 mg kapsułki, twarde

30 kapsulek, twardych: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) kapsulek, twardych: EU/1/19/1353/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Krka 150 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

60 kapsulek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Atazanavir Krka 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Krka 150 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Atazanavir Krka 200 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Atazanavir Krka 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Krka 200 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

30 kapsułek, twardych

90 (3 x 30) kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/003(30 kapsulek, twardych)

EU/1/19/1353/004 (90 (3 x 30) kapsulek, twardych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Atazanavir Krka 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde

atazanawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

30 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1353/003 (30 kapsułek, twardych)

EU/1/19/1353/004 (90 (3 x 30) kapsułek, twardych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Atazanavir Krka 150 mg kapsułki, twarde
Atazanavir Krka 200 mg kapsułki, twarde
Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde
atazanawir

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Atazanavir Krka jest lekiem przeciwwirusowym (a ściślej przeciwtretrowirusowym). Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie wirusem HIV przez hamowanie białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Dzięki temu zmniejszają liczbę wirusów HIV w organizmie, co wzmacnia układ odpornościowy. W ten sposób lek Atazanavir Krka zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Lek Atazanavir Krka kapsułki może być stosowany u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Lekarz zalecił lek Atazanavir Krka, gdyż pacjent jest zakażony wirusem HIV, który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Atazanavir Krka jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV. Lekarz omówi z pacjentem, które skojarzenie tych leków z lekiem Atazanavir Krka jest dla pacjenta najkorzystniejsze.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atazanavir Krka

Kiedy nie przyjmować leku Atazanavir Krka

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

- ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu przerostu gruczołu krokowego);
- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurazydon (stosowany w leczeniu schizofrenii);
- produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek roślinny);
- triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, aby ułatwić zasypianie i przeciwlękowo);
- lomitapid, symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
- apalutamid (stosowany w leczeniu raka prostaty), enkorafenib (stosowany w leczeniu raka) i iwosydenib (stosowany w leczeniu raka);
- karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (stosowane w leczeniu napadów drgawkowych).

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

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Atazanawir Krka nie wyleczy zakażenia wirusem HIV. U pacjenta nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

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

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

Lek Atazanawir Krka może wpływać na pracę nerek.

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

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

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby, jednym z wielu, może być długotrwałe skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu,

ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

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

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

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

Dzieci stosujące lek Atazanawir Krka mogą wymagać monitorowania czynności serca. Zdecyduje o tym lekarz prowadzący.

Dzieci

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

Atazanawir Krka a inne leki

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

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

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, newirapiny i efawirenu);
- sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- sydenafilu, wardenafilu lub tadalafilu [stosowanego w leczeniu impotencji (zaburzeniach erekcji)];
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigulek”) - jeśli pacjentka stosuje je w celu zapobiegania ciąży razem z lekiem Atazanawir Krka, musi upewnić się, że ściśle przestrzega zaleceń lekarza i nie pominęła żadnej dawki;
- jakichkolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądka (np. leków zobojętniających przyjmowanych 1 godzinę przed przyjęciem leku Atazanawir Krka lub 2 godziny po przyjęciu leku Atazanawir Krka, blokerów receptora H₂, jak famotydyna, i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol);
- leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca (amiodaron, diltiazem, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, werapamil);
- atorwastatyny, prawastatyny oraz fluwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy);
- cyklosporyny, takrolimusu i syrolimusu (leki stosowane w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie);
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny);
- ketokonazolu, itrakonazolu i worykonazolu (leków przeciwgrzybiczych);
- apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru (stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi);
- lamotryginy (leku przeciwpadaczkowego);
- irynotekanu (stosowanego w leczeniu raka);
- elagoliksi (antagonistów receptora hormonu uwalniającego gonadotropinę stosowanych w leczeniu silnego bólu w wyniku endometriozy);

- fostamatynibu (stosowanego w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej);
- leków uspokajających (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu);
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu);
- kortykosteroidów (wszystkie drogi podania, w tym deksametazonu).

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z rytonawirem, lekiem który jest przyjmowany z lekiem Atazanavir Krka. Ważne, aby poinformować swojego lekarza o przyjmowaniu kortykosteroidów wziewnych lub donosowych (podawanych do nosa), w tym flutykazonu czy budesonidu (podawanych w celu leczenia objawów alergii czy astmy).

Stosowanie leku Atazanavir Krka z jedzeniem i piciem

Ważne, aby przyjmować Atazanavir Krka z pokarmem (posiłek lub duża przekąska), ponieważ to pomaga wchłonąć lek do organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Atazanawir, substancja czynna leku Atazanavir Krka, przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka nie powinna karmić piersią w czasie stosowania leku Atazanavir Krka.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Atazanavir Krka zawiera laktozę jednowodną

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (np. laktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Atazanavir Krka

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

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

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

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

*Można stosować rytonawir kapsułki, tabletki lub roztwór doustny.

Mogą być dostępne inne postacie farmaceutyczne tego leku przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 5 kg (patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych). Zaleca się zmianę leczenia z innej postaci farmaceutycznej na kapsułki, gdy tylko pacjent będzie w stanie je stale połykać.

Atazanavir Krka kapsułki, należy przyjmować z pokarmem (posiłkiem lub dużą przekąską). Kapsułki należy połykać w całości.

Nie należy otwierać kapsulek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Atazanavir Krka

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

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

Pominięcie przyjęcia leku Atazanavir Krka

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

Przerwanie przyjmowania leku Atazanavir Krka

Nie przerywać stosowania leku Atazanavir Krka bez uzgodnienia tego z lekarzem.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- Zgłaszano przypadki wysypki skórnej i swędzenia, które czasami mogą mieć ciężki przebieg. Wysypka ustępuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni bez wprowadzania jakichkolwiek zmian w schemacie leczenia atazanawirem. Ciężkiej postaci wysypki mogą towarzyszyć inne objawy, które mogą mieć poważny charakter. Należy przerwać przyjmowanie leku Atazanavir Krka i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpi bardzo nasilona wysypka lub wysypka z objawami grypopodobnymi, pęcherzami, gorączką, owrzodzeniami w jamie ustnej, bólem mięśni lub stawów, obrzękiem twarzy, zapaleniem oczu powodującym ich zaczerwienienie (zapalenie spojówek), bolesnymi, ciepłymi lub czerwonymi grudkami (guzki).
- Zgłaszano częste przypadki zażółcenia skóry lub białek oczu wywołanego dużym stężeniem bilirubiny we krwi. To działanie niepożądane zazwyczaj nie jest niebezpieczne u osób dorosłych i niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy, lecz może być objawem poważnego zaburzenia zdrowotnego. W razie zażółcenia skóry lub białek oczu, należy natychmiast

skonsultować się z lekarzem.

- Czasami mogą wystąpić zmiany częstości bicia serca (zaburzenia rytmu serca). Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia zawrotów głowy, uczucia oszołomienia lub nagłego omdlenia. Mogą to być objawy poważnej choroby serca.
- Niezbyt często mogą występować zaburzenia wątroby. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Atazanavir Krka lekarz powinien wykonywać u pacjenta badania krwi. U pacjentów z chorobami wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, może nastąpić nasilenie istniejących już dolegliwości związanych z chorobą wątroby. W razie zaobserwowania ciemnego zabarwienia moczu (kolor herbaty), swędzenia, zażółcenia skóry lub białek oczu, bólu w okolicach żołądka, jasnego zabarwienia stolca lub nudności, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- U pacjentów przyjmujących atazanawir niezbyt często występują dolegliwości dotyczące woreczka żółciowego. Objawy chorób woreczka żółciowego mogą obejmować ból w prawej lub środkowej górnej części jamy brzusznej, nudności, wymioty, gorączkę lub zażółcenie skóry bądź białek oczu.
- Lek Atazanavir Krka może wpływać na pracę nerek.
- U pacjentów przyjmujących atazanawir niezbyt często pojawiają się kamienie nerkowe. Należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy obecności kamieni nerkowych, takie jak ból w dolnej części pleców lub w dolnej części jamy brzusznej, krew w moczu lub ból podczas oddawania moczu.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów leczonych atazanawirem są następujące:

Często (mogą występować u 1 na 10 pacjentów):

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

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

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

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione

w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Atazanavir Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 2 miesiące, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Atazanavir Krka

- Substancją czynną leku jest atazanawir.
Atazanavir 150 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
Atazanavir 200 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 200 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
Atazanavir 300 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu).
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: laktoza jednowodna, krospowidon (typ A) i magnezu stearynian.
Patrz punkt 2 „Atazanavir Krka zawiera laktozę jednowodną”.

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 150 mg kapsułki, twarde

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, żółty (E 172), żelaza tlenek, czerwony (E 172), żelatyna i tusz (szelak, żelaza tlenek, czarny (E 172), potasu wodorotlenek)

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 200 mg kapsułki, twarde

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, żółty (E 172), żelaza tlenek, czerwony (E 172), żelatyna

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, żółty (E 172), żelaza tlenek, czerwony (E 172), żelatyna i tusz (szelak, żelaza tlenek, czarny (E 172), potasu wodorotlenek)

Otoczka kapsułki Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, żółty (E 172), żelaza tlenek, czerwony (E 172), żelaza tlenek, czarny (E 172), żelatyna i tusz (szelak, tytanu dwutlenek (E 171), potasu wodorotlenek)

Jak wygląda lek Atazanavir Krka i co zawiera opakowanie

Atazanavir Krka, 150 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa (kapsułka), o wielkości „1”. Korpus kapsułki ma kolor biały lub prawie biały, wieczko zaś ma kolor brązowawopomarańczowy. Na wieczku nadrukowany jest czarny napis „A150”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

Atazanavir Krka, 200 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa (kapsułka), o wielkości „0”. Korpus i wieczko kapsułki mają kolor brązowawopomarańczowy. Na wieczku nadrukowany jest czarny napis „A200”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

Atazanavir Krka, 300 mg, kapsułki, twarde

Twarda kapsułka żelatynowa (kapsułka), o wielkości „00”. Korpus kapsułki ma kolor biały lub prawie biały, wieczko zaś ma kolor ciemnobrązowy. Na wieczku nadrukowany jest biały napis „A300”. Kapsułka wypełniona jest żółtawobiałym do żółtobiałego proszkiem.

Atazanavir Krka 150 mg i 200 mg kapsułki, twarde jest dostępny w pojemnikach zawierających 60 kapsułek, twardych, w pudełku tekturowym.

Atazanavir Krka 300 mg kapsułki, twarde jest dostępny w pojemnikach zawierających 30 kapsułek, twardych lub 90 (3 x 30) kapsułek, twardych, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)