

12

След копиренция
15/07/09

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9680/05.10.09	
661/21.09.09	<i>[Signature]</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 150 mg, твърди капсули
РЕЯТАЗ

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 150 mg atazanavir (което отговаря на 170.8 mg atazanavir sulphate).

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Капсулите са непрозрачни, в синьо и сиво-синьо. Върху капсулите със синьо и бяло мастило е отпечатано съответно "BMS 150" върху едната половина и "3624" върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

REYATAZ е показан за лечение на HIV-1 инфектирани възрастни, преминали антиретровирусно лечение, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

При лекувани с антиретровирусното лечение пациенти, ефективността е установена при проучване, сравняващо REYATAZ 300 mg веднъж дневно в



комбинация с ritonavir 100 mg веднъж дневно, спрямо lopinavir/ritonavir, като всеки един от режимите на лечение е комбиниран с tenofovir (виж 4.8 и 5.1). Въз основа на наличните вирусологични и клинични данни, при пациенти с резистентност към множество протеазни инхибитори (> 4 PI мутации), не се очаква благоприятно повлияване (полза). Изборът на лечение с REYATAZ трябва да се базира на резултатите от изследването на индивидуалната вирусна резистентност и провежданото преди това лечение (виж 5.1).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението трябва да се провежда от лекар, имащ опит с терапията на HIV- инфекции.

Перорално приложение.

Възрастни: препоръчаната доза REYATAZ е 300 mg (REYATAZ се предлага под формата на твърди капсули от 150 mg и 200 mg) веднъж дневно, приеман с ritonavir 100 mg веднъж дневно, заедно с храна. Ritonavir се прилага за подпомагане (подобряване) фармакокинетиката на atazanavir (виж 4.5 и 5.1).

Ако REYATAZ и ritonavir се прилагат заедно с didanosine, препоръчва се didanosine да се приема 2 часа след REYATAZ и ritonavir, приемани с храна (виж 4.5).

Новородени, кърмачета, деца и подрастващи: ефективността и безопасността на REYATAZ не установена при тази популация (виж 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане: не се налага промяна на дозата (виж 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане: При пациенти с лека чернодробна недостатъчност REYATAZ с ritonavir трябва да се прилага с повишено внимание. REYATAZ не трябва да се прилага при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (виж 4.3, 4.4 и 5.2). REYATAZ с ritonavir не е проучван при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Начин на приложение: за перорално приложение. Капсулите трябва да се приемат цели. REYATAZ прах за перорално приложение е подходящ за пациенти, които не са в състояние да гълтат капсулите. (Виж Кратката характеристика на REYATAZ прах за перорално приложение).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към atazanavir или към някои от помощните вещества (виж 6.1).



Пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (виж 4.2 и 4.4).

REYATAZ с ritonavir не трябва да се прилага в комбинация с rifampicin (виж 4.5).

REYATAZ с ritonavir не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 изоформата на cytochrome P450 и такива с тесни терапевтични граници (например, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, quinidine, bepridil и алкалоиди на моравото рогче, особено ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine) (виж 4.5).

REYATAZ не трябва да се прилага в комбинация с продукти, съдържащи билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (виж 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че прилаганото антиретровирусно лечение не е доказало, че предотвратява риска от предаването на HIV на други лица, по кръвен път или при сексуален контакт.

Необходимо е да се продължи използването на подходящи предпазни средства.

Към настоящия момент няма достатъчно данни, за да се препоръча доза за пациенти, които не са получавали антиретровирусно лечение.

Едновременното приложение на REYATAZ с ritonavir в дози по-високи от 100 mg веднъж дневно не е клинично проучено. Прилагането на по-високи дози ritonavir може да наруши профила на безопасност на atazanavir (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия), поради което не се препоръчва.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Atazanavir се метаболизира главно в черния дроб, като при пациенти с чернодробно увреждане се наблюдава повишаване на плазмените концентрации (виж 4.2 и 4.3). Безопасността и ефективността на REYATAZ не е установена при пациенти със значителни съпътстващи чернодробни нарушения. Пациентите с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от развитието на тежки и потенциално фатални нежелани лекарствени реакции от страна на черния дроб. В случай на едновременно антивирално лечение на хепатит В или С, моля обърнете внимание на одобрените Кратки характеристики на прилаганите лекарствени продукти (виж 4.8).



Пациентите с предшестващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит са с повишена честота на поява на отклонение в чернодробните функции по време на комбинираното антиретровирусно лечение и трябва да бъдат подложени на стандартното в клиничната практика проследяване. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти трябва да се обмисли възможността за прекъсване или преустановяване на лечението.

По време на клиничните проучвания с REYATAZ е наблюдавано дозозависимо асимптомно удължаване на PR интервала. Необходимо е повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на PR. При пациенти с предшестващи проблеми в провеждането на лечението (втора или по-висока степен атриовентрикуларен или пълен бедрен блок), REYATAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само, ако ползата превишава риска (виж 5.1).

Има данни за усилване на кървенето, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти допълнително е даван фактор VIII. При повече от половината от случаите, лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, в случай на прекъсване. Предположена е връзка с лечението, въпреки че механизма на действие не е бил установен. Ето защо, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупреждавани за възможността от усилване на кървенето.

Преразпределение на мастите и метаболитни нарушения

При HIV пациенти, комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с преразпределение на мастите в организма (липодистрофия). В настоящия момент късните последствия от тези случаи не са известни. Познанията относно този механизъм не са достатъчни. Връзката между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори и липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза се базира на хипотези. По-високият риск от липодистрофия се свързва както с някои индивидуални фактори, като напреднала възраст, така и с някои фактори от страна на самото лекарство, като по-продължително антиретровирусно лечение и съпътстващи метаболитни нарушения. Клиничното изследване (преглед) трябва да включва оценка на физикалните признаци на мастно преразпределение.

Необходимо е да се обърне внимание на стойностите на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията на липидния статус трябва да се лекуват по утвърдените в клиничната практика методи (виж 4.8).



В клинични проучвания, REYATAZ (с или без ritonavir) е причинил дислипидемия в по-малка степен спрямо останалите режими (виж 5.1). Въпреки това, клиничното значение на тези открития не е установено поради липсата на специфични проучвания върху сърдечно-съдовия риск.

Хипергликемия

Докладване са случаи с новопоявил се захарен диабет, хипергликемия и екзацербация на съществуващ захарен диабет при пациенти, приемащи протеазни инхибитори. Понякога хипергликемията е била тежка, а в някои от случаите свързана и с кетоацидоза. Много от пациентите с множество заболявания, понякога изискват лечение с лекарствени продукти, приложението на които е свързано с развитието на диабет или хипергликемия.

Хипербилирубинемия

Обратимо повишение на индиректния (неконюгиран) билирубин, свързано с инхибирането на UDP-glucuronosyl transferase (UGT) е наблюдавано при пациенти приемащи REYATAZ (виж 4.8). Приема на REYATAZ, може да се счита като алтернативна причина за повишаването на чернодробните трансминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Необходимо е обмислянето на алтернативно антиретровирусно лечение с REYATAZ при появата на тежка жълтеница или пожълтяване на склерите. Не се препоръчва редуциране на дозата на atazanavir, тъй като това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.

Indinavir също е свързан с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия в резултат на инхибиране на UGT. Комбинирането на REYATAZ и indinavir не е проучвано, поради което не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти (виж 4.5).

Лактоза

Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с редките вродени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp- лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на REYATAZ със simvastatin или lovastatin не се препоръчва (виж 4.5).



Atazanavir се метаболизира основно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на REYATAZ с ritonavir и лекарствени продукти индуциращи CYP3A4 (виж 4.3 и 4.5).

Едновременното приложение на REYATAZ и перорални контрацептиви трябва да се избягва (виж 4.5).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При едновременното приложение на REYATAZ и ritonavir, метаболитният профил на лекарствени взаимодействия на ritonavir може да доминира, тъй като ritonavir е по-силен инхибитор на CYP3A4 от atazanavir. Необходимо е да се вземе под внимание кратката характеристика на ritonavir преди започване на лечението с REYATAZ и ritonavir.

Atazanavir се метаболизира в черния дроб посредством CYP3A4. Той инхибира CYP3A4. Ето защо, REYATAZ с ritonavir е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс: astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil и алкалоиди на моравото рогче, особено ergotamine и dihydroergotamine (виж 4.3).

Антиретровирусни средства

Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):

Проведени са проучвания върху взаимодействията на REYATAZ без ritonavir и stavudine, lamivudine и zidovudine. Въз основа на данните от тези проучвания и това, че ritonavir не оказва значимо въздействие върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното приложение на REYATAZ и ritonavir с тези лекарствени продукти не се очаква да доведе до значима промяна в профила на тези лекарства в случай на едновременното им приложение. Тези заключения са валидни и по отношение на едновременното приложение с abacavir. Имайки предвид, че REYATAZ с ritonavir трябва да се прилага с храна, didanosine трябва да се приема 2 часа след REYATAZ с ritonavir.

Tenofovir disoproxil fumarate: при едновременното приложение на tenofovir и REYATAZ концентрациите на atazanavir (AUC и C_{min}) се понижават (понижение съответно с 25% и 40% на AUC и C_{min} в сравнение с atazanavir 400 mg). При добавянето на ritonavir към atazanavir, отрицателното въздействие на tenofovir върху C_{min} на atazanavir намалява значително, въпреки същото понижение на AUC (понижение съответно с 25% и 26% на AUC и C_{min} , сравнено с atazanavir/ritonavir 300/100 mg). Ефективността



на REYATAZ с ritonavir в комбинация с tenofovir при пациенти подлагани на лечение е установена в клиничното проучване ip 045 (виж 4.8 и 5.1).

Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)

Efavirenz: при едновременното приложение на REYATAZ с efavirenz, който понижава експозицията на atazanavir, се препоръчва 400 mg REYATAZ с ritonavir 100 mg да бъде приложен с efavirenz 600 mg (всички като единична дневна доза заедно с храна), като по този начин ще се постигне очакваната експозиция на atazanavir отговаряща на средната експозиция, получена при приема на 300 mg REYATAZ с ritonavir 100 mg. Няма данни върху ефективността и безопасността при едновременното приложение на efavirenz и REYATAZ при повишена доза от 400 mg с ritonavir.

Nevirapine: Ефекта от едновременното приложение на REYATAZ и nevirapine не е проучван. Nevirapine е метаболитен индуктор на CYP3A4, като се очаква да понижи експозицията на atazanavir. Ето защо, поради липса на данни относно взаимодействието на между REYATAZ с ritonavir и nevirapine, тази комбинация не се препоръчва.

Протеазни инхибитори

Indinavir: приложението на indinavir също е свързано с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия поради инхибиране на UGT. Едновременното приложение на REYATAZ и indinavir не се препоръчва (виж 4.4).

Ritonavir: въз основа на данните получени при здрави доброволци е установено, че допълнителното приложение на 100 mg ritonavir към atazanavir 300 mg води до значително повишение на фармакокинетичните параметри на atazanavir (приблизително 2 пъти увеличение на AUC и 7 пъти нарастване на C_{min} в сравнение с atazanavir 400 mg без ritonavir). При пациенти, ограничените фармакокинетични данни в настоящия момент предполагат, че влиянието на ritonavir може би е по-малко по отношение на C_{min} (приблизително 3 пъти увеличение).

Едновременното приложение на REYATAZ с ritonavir и други протеазни инхибитори не е проучено, но може да се очаква нарастване експозицията на другите протеазни инхибитори. Ето защо, не се препоръчва прилагането на подобни комбинации.

Други лекарствени продукти

Антиациди и други лекарства, съдържащи буфери: понижението на плазмените концентрации на atazanavir може да се дължи на увеличение на стомашното pH, в случай на едновременно приложение на антиациди.



включително буферни лекарствени продукти и REYATAZ с ritonavir. REYATAZ с ritonavir трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след буферните лекарства.

Антиаритмици (amiodarone, системен lidocaine, quinidine): възможно е повишаване на концентрациите при едновременно приложение с REYATAZ, в комбинация с ritonavir. В този случай се препоръчва повишено внимание и при възможност проследяване на терапевтичната концентрация. Едновременното приложение с quinidine е противопоказно (виж 4.3).

Антинеопластични средства: atazanavir инхибира UGT и може да въздейства върху метаболизма на irinotecan, което от своя страна да доведе до нарастване токсичността на irinotecan.

Калциеви блокери: едновременното приложение на bepridil с REYATAZ не се препоръчва (виж 4.3). Едновременното приложение на diltiazem (180 mg веднъж дневно) с atazanavir (400 mg веднъж дневно) при здрави индивиди води до 2 до 3 пъти нарастване експозицията на diltiazem и desacetyl-diltiazem, без това да е свързано с промяна на фармакокинетиката на atazanavir. Налице е удължаване на PR интервала над горната граница на нормата, в сравнение със самостоятелното приложение на atazanavir. Едновременното приложение на diltiazem и REYATAZ с ritonavir не е проучвано. Препоръчва се редуциране на първоначалната доза на diltiazem с 50% с последващо титриране при необходимост и ЕКГ мониториране. Verapamil може също да увеличи серумните си концентрации, в резултат на едновременното приложение с REYATAZ в комбинация с ritonavir, поради което се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на verapamil и REYATAZ с ritonavir.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (simvastatin, lovastatin, atorvastatin): метаболизма на simvastatin и lovastatin зависи в голяма степен от CYP3A4 и едновременното приложение с REYATAZ с ritonavir може да доведе до нарастване на концентрациите. Едновременното приложение със simvastatin или lovastatin не се препоръчва поради повишения риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Риска от миопатия, включително рабдомиолиза нараства и когато протеазните инхибитори, включително REYATAZ с ritonavir, се прилагат в комбинация с atorvastatin, който също се метаболизира посредством CYP3A4. Необходимо и повишено внимание.

H₂-антагонисти и инхибитори на протонната помпа: не са проучени ефектите на H₂-антагонистите, инхибиторите на протонната помпа или други средства понижаващи стомашната киселинност върху REYATAZ; въпреки това е възможно понижаване на плазмените концентрации на atazanavir в резултат на повишаване на стомашното pH при



едновременното приложение на тези продукти заедно с REYATAZ и ritonavir. Необходимо и повишено внимание.

Имуносупресори (cyclosporin, tacrolimus, sirolimus): концентрациите на cyclosporin, tacrolimus или sirolimus може да нараснат при едновременното им приложение с REYATAZ и ritonavir. Препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на тези продукти, до стабилизиране на плазмените нива.

Макролидни антибиотици: едновременното приложение на clarithromycin (500 mg два пъти дневно) и atazanavir (400 mg веднъж дневно) води до двукратно нараства експозицията на clarithromycin и 70% понижение на експозицията на 14-OH clarithromycin, съпроводено с 28% увеличение AUC на atazanavir. Редуцирането на дозата на clarithromycin може да доведе до субтерапевтични концентрации на 14-OH clarithromycin. Не се препоръчва редуциране на дозата, а повишено внимание при едновременното приложение на REYATAZ с ritonavir и clarithromycin.

Перорални контрацептиви (ethinyl estradiol, norethindrone): средните концентрации на ethinyl estradiol (при доза 35- μ g) при едновременно приложение с atazanavir (400 mg веднъж дневно) нарастват до нива между средните концентрации получени при приложението на ethinyl estradiol в дози 35- μ g и 50- μ g, като AUC на norethindrone нараства около 2 пъти. Обратно на това, ritonavir може да понижи концентрациите на ethinyl estradiol. Ефектите при едновременното приложение на пероралните контрацептиви и REYATAZ с ritonavir не са проучени. Едновременното прилагане на REYATAZ и перорални контрацептиви трябва да се избягва (виж 4.4). Препоръчва се използването на други алтернативни методи на контрацепция.

Rifabutin: едновременното приложение на 400 mg atazanavir и 150 mg rifabutin веднъж дневно за период от 14 дни не е довело до клинично значими промени в C_{max} или AUC на atazanavir. Не се налага промяна на дозата на REYATAZ. По отношение на rifabutin, C_{max} при доза от 150 mg е 1.5 пъти по-висока, а AUC 2.3 пъти по-висока, спрямо стойностите получени при приложението на стандартна доза от 300 mg. Препоръчва се редуциране на дозата на rifabutin до 75% (например, 150 mg всеки следващ ден или 3 пъти седмично) в случай на едновременно приложение с REYATAZ и ritonavir.

Rifampicin: въпреки че ефекта на rifampicin върху REYATAZ не е проучен, rifampicin понижава плазмените концентрации и AUC на повече от протеазните инхибитори с около 90%. Това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект или развитието на резистентност. Едновременното приложение на REYATAZ и rifampicin е противопоказно (виж 4.3).



Sildenafil: sildenafil се метаболизира от CYP3A4. Едновременното приложение с REYATAZ може да доведе до повишаване на концентрациите на sildenafil и нарастване на свързани с приема на sildenafil нежелани лекарствени реакции, включително хипотония, зрителни промени и приапизъм. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за възможността за появата на тези нежелани лекарствени реакции.

Тиазолови антимиотици: проучено е само едновременното приложение на ketoconazole и REYATAZ без ritonavir. Едновременното приложение на 200 mg ketoconazole и 400 mg atazanavir при здрави доброволци води до незначително увеличение на AUC и C_{max} на atazanavir (съответно 11% и 3%). Плазмените нива на atazanavir и ritonavir може да нарастат при приложението на ketoconazole и itraconazole. Едновременното приложение на високи дози ketoconazole и itraconazole (> 200 mg/day) с atazanavir и ritonavir трябва да се прилагат с повишено внимание, само след строга преценка на риска спрямо ползата при тази комбинация.

Warfarin: едновременното приложение с REYATAZ с ritonavir води до потенциална възможност за понижени или по-често увеличения на INR (International Normalised Ratio). Препоръчва се внимателно мониториране на INR по време на лечението с REYATAZ и ritonavir, особено в началото на лечението.

Билката на St. John (Hypericum perforatum): REYATAZ не трябва да се прилага едновременно с продукти съдържащи растението на St. John, тъй като това може да доведе до значително понижени на плазмените нива на atazanavir. Този ефект може да се дължи на индукция върху CYP3A4. Съществува риск от загуба на терапевтичен ефект и развитието на резистентност (виж 4.3).

4.6 Бременност и кърмене

Няма съответни контролирани проучвания при бременни жени. Проучванията при животни не са показали токсичност или ефекти върху репродуктивната функция или фертилитета (виж 5.3). По време на бременност REYATAZ трябва да се прилага само, ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

Не е ясно дали приложението на REYATAZ по време на бременност ще доведе до екзацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новороденото и кърмачето. В периода преди предстоящото раждане е необходимо допълнително проследяване, както и обмислянето на възможността за алтернативно на REYATAZ лечение.



Не е ясно дали atazanavir преминава в кърмата. Проучванията при пръхове показват, че atazanavir се отделя в млякото. Ето защо се препоръчва майките, лекувани с REYATAZ да не кърмят своите деца. Според общите препоръки, жените, инфектирани с HIV не трябва да кърмят децата си с оглед предпазване от предаването на вируса на HIV.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни които показват, че atazanavir нарушава способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с REYATAZ има данни за поява на замаяност (виж 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните върху безопасността и поносимостта на of REYATAZ 300 mg с ritonavir 100 mg веднъж дневно са ограничени, като тази комбинация е оценена само при 119 пациента в проучване 045 при режим включващ и tenofovir 300 mg веднъж дневно и нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Имайки предвид, че tenofovir води до понижение на плазмените нива на atazanavir (с или без едновременно приложение на ritonavir), данните от това проучване не отразяват пълно профила на безопасност на REYATAZ плюс ritonavir, при приложение в клиничната практика в комбинации с антиретровирусни средства, изключващи tenofovir. В тази връзка не могат да бъдат изключени промени в профила на безопасност на REYATAZ.

Профила на безопасност и поносимостта на REYATAZ са проучени при комбинирано лечение с други антиретровирусни лекарствени продукти по време на клинични изпитвания Фаза II и III при 1,596 пациента (възрастни). По-голяма част от пациентите (1,046) са приемали REYATAZ 400 mg веднъж дневно без ritonavir. Средната продължителност на лечението е била 102 седмици при проучванията Фаза II и 31 седмици при проучванията Фаза III. Нежеланите лекарствени реакции между групата на пациентите, приемачи REYATAZ 300 mg с ritonavir 100 mg веднъж дневно са били сравними с тези при приема на REYATAZ 400 mg веднъж дневно, с изключение на жълтеницата и увеличени общ билирубин, които са наблюдавани по-често при групата на лечение с REYATAZ плюс ritonavir.

Сред пациентите, приемачи REYATAZ 400 mg веднъж дневно или 300 mg с ritonavir 100 mg веднъж дневно, най-честите нежелани лекарствени реакции, които се свързват с режима на лечение съдържащ REYATAZ и един или повече NRTIs са били гадене (23%), главоболие (10%) и жълтеница (10%). Сред пациентите на REYATAZ 300 mg с ritonavir 100 mg, честотата на жълтеницата е била 15%. Случаите с жълтеницата са били



докладвани в рамките на няколко дни до няколко месеца след началото на лечението (виж 4.4).

Комбинираното антиретровирусно лечение е свързано с преразпределение на мастите в организма (липодистрофия) при HIV пациентите, включително загуба на периферна и фациална подкожна мастна тъкан, увеличение на абдоминалната и висцерална мастна тъкан, хпертрофия на гърдите и дорзоцерфикално натрупване на масти (buffalo hump).

Комбинираното антиретровирусно лечение е свързано с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактинемия (виж 4.4 и 5.1).

Възрастни

Наблюдавани са и следните нежелани лекарствени реакции с умерена и по-голяма интензивност, за които се смята че са свързани с приема на REYATAZ и един или повече NRTIs. Честотата на изброените по-долу нежелани лекарствени реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) и много редки ($< 1/10,000$).

Нарушения на имунната система: нечести: алергична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето: в и чести: липодистрофия; нечести: анорексия, повишен апетит, намаление на телното, увеличение на телното

Психични нарушения: нечести: тревожност, депресия, нарушение на съня

Нарушения на нервната система: чести: главоболие, безсъние, периферни неврологични симптоми; нечести: кошмари, амнезия, объркване, замаяност, сомнолентност; редки: нарушена походка

Очни нарушения: чести: пожълтяване на склерите

Сърдечни и съдови нарушения: нечести: синкоп; редки: хипертония, оток, палпитации

Дихателни нарушения и нарушения в областта на нечести: диспнея



гръдния кош и
медиастинума:

Нарушения в областта на
стомашно-чревния
тракт:

чести: коремна болка, диария, диспепсия,
гадене повръщане;
нечести: нарушения във вкуса,
флатуленция, гастрит, панкреатит, афтозен
стоматит;
редки: подуване на корема

Хепатобилиарни
нарушения:

много чести: жълтеница;
нечести: хепатит;
редки: хепатоспленомегалия

Нарушения в областта на
кожата и подкожната
тъкан:

чести: обрив;
нечести: алопеция, пруритус, уртикария;
редки: екзема, вазодилатаци,
везикулубулозен обрив

Нарушения на
мускулоскелетната
система и на
съединителната тъкан :

нечести: артралгия, мускулна атрофия,
миалгия;
редки: миопатия

Нарушения на
отделителната
система:

нечести: хематурия, нефролитиаза,
полакиурия;
редки: болки в бъбреците, протеинурия

Нарушения на
репродуктивната
система и гърдите:

нечести: гинекомастия

Общи нарушения и такива
свързани с мястото на
приложение:

чести: астения;
нечести: гръдна болка, умора, треска,
неразположение

Промени в лабораторните показатели

Най-честата промяна в лабораторните показатели, свързана с приема на REYATAZ и един или повече NRTIs е повишението на общия билирубин (82% Степен 1, 2, 3 или 4). Повишение на общия билирубин степен 3 или 4 е наблюдавано при 31% (26% степен 3, 5% степен 4, предимно като индиректен [неконюгиран] билирубин). Сред пациентите, лекувани



REYATAZ 300 mg веднъж дневно с 100 mg ritonavir веднъж дневно 45% имат повишение на общия билирубин степен 3-4. (виж 4.4).

Други значими промени в лабораторните показатели (степен 3 или 4), наблюдавани при $\geq 2\%$ от пациентите приемачи REYATAZ и един или повече NRTIs са: повишена амилаза (11%), повишена креатинин киназата (7%), повишение на ALT/SGPT (5%), понижение на неутрофилите (4%), повишение на AST/SGOT (3%) и повишение на липазата (3%).

1% от пациентите лекувани с REYATAZ са имали конкурентно повишение степен 3-4 на ALT/AST и степен 3-4 на общия билирубин.

Пациенти, допълнително инфектирани с вируса на хепатит В и/или С

От 585 пациента, приемали atazanavir 400 mg веднъж дневно, 74 са били допълнително с хроничен хепатит В или С, а сред 119 пациента, приемали atazanavir 300 mg веднъж дневно с ritonavir 100 mg веднъж дневно, 20 са били допълнително с хроничен хепатит В или С. Допълнително инфектираните с вируса на хепатит пациенти по-често са били с изходно повишение на трансаминазите, в сравнение с пациентите без вирусен хепатит. Не е установено различие по отношение на честотата на повишение на билирубина между тези две групи (с или без вирусен хепатит). Честотата на прилагането на спешно лечение свързано с хепатита или повишението на трансаминазите при пациентите, инфектирани допълнително с вируса на хепатит е била сравнима между групите на REYATAZ и останалите режими на лечение (виж 4.4).

4.9 Предозиране

Данните относно остро предозиране с REYATAZ при хора са ограничени. Единични дози до 1,200 mg приети от здрави доброволци не са били съпроводени с нежелани лекарствени реакции. При високи дози, водещи до висока експозиция на лекарството може да се наблюдава жълтеница, в резултат на индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия (без промени във функционалните чернодробни тестове) или удължаване на PR интервала (виж 4.4 и 4.8).

Лечението при предозиране с REYATAZ трябва да включва общо поддържащо лечение, включително проследяване на жизнените показатели и ЕКГ, както и проследяване на клиничния статус на пациента. При необходимост, отделянето на неабсорбирания atazanavir може да стане с помощта на предизвикано повръщане или промивка на стомаха. За тази цел може да бъде използван и активен въглен. Няма специфичен антидот при предозиране с REYATAZ. Тъй като, atazanavir се метаболизира активно в черния дроб и се свързва във висока степен с протеините,



диализата не е надеждно средство за значително отстраняване на този лекарствен продукт от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеазен инхибитор, АТС код: J05A E

Механизъм на действие: atazanavir е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор. Той селективно инхибира вирус-специфичното развитие на HIV-1 инфектираните клетки (протеините на Gag-Pol), като по този начин предотвратява образуването на зрели вириони и инфектирането на нови клетки.

Антивирусна активност in vitro: atazanavir проявява анти-HIV-1 активност (EC_{50} от 2 до 5 nM) спрямо множество HIV изолати извън човешкия серум. REYATAZ приеман в доза 300 mg веднъж дневно с ritonavir 100 mg веднъж дневно води до средна ($\pm SD$) C_{min} от порядъка на 862 (± 838) ng/ml. Изчисленото след свързването с протеините (40% в човешкия серум) C_{min} е приблизително 50 до 300 пъти по-високо от стойностите на EC_{50} , получени в HIV-инфектираните клетъчни линии. Комбинирането на atazanavir със stavudine, didanosine, lamivudine, zidovudine, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir или amprenavir при HIV-инфектирани мононуклеарни клетки от периферна кръв води до адитивен антивирусен ефект, без антагонистична анти-HIV активност или увеличение на цитотоксичния ефект при най-високите концентрации, използвани за антивирусна оценка.

In vitro кръстосана резистентност при вируси резистентни на други протеазни инхибитори: чувствителността на atazanavir е проучена при 943 клинични изолати от пациенти, които преди това не са били лекувани с atazanavir и множество генотипни и фенотипни модели. *In vitro*, има ясна тенденция към намаляване на чувствителността към atazanavir, ако изолатите имат висока степен на резистентност към множество протеазни инхибитори. Изобщо, чувствителността към atazanavir е запазена (83% от изолатите показват < 2.5 пъти промяна в EC_{50}) сред изолатите резистентни спрямо не повече от 2 протеазни инхибитора.

18% от изолатите имат 4 или повече от изброените по-долу 6 мутации, определени като критични за протеазните инхибитори: заместване на аминокиселина 10, 46, 54, 82, 84 и 90. Тези изолати имат средна степен на промяна в EC_{50} , съответстваща на първичен тип 12.0 за atazanavir. Ето защо, вирусните изолати имащи най-малко 4 от тези специфични мутации могат да се смятат за резистентни към atazanavir.



In vivo резистентност: при антиретровирусно лечение на нелекувани пациенти, I50L заменянето, понякога в комбинация с A71V промяна е признак на резистентна мутация към atazanavir. Резистентния на atazanavir фенотип се проявява във всички рекомбинантни вирусни клонове съдържащи I50L замяна в различни предишни геноми. Степента на резистентност варира от 3.5- до 29-степени. Няма данни за кръстосана резистентност между atazanavir и amprenavir, като включването на замяна I50L и I50V води до селективна резистентност съответно към atazanavir и amprenavir.

При пациенти лекувани с антиретровирусни средства, измежду 74 изолата от пациенти, развили резистентност към atazanavir при лечение, включващо atazanavir, atazanavir + ritonavir или atazanavir + saquinavir, само 9 от пациентите лекувани с atazanavir или atazanavir + ritonavir са показали I50L фенотип, описан при нелекувани пациенти. Резистентността при предварително лекувани пациенти с антиретровирусни средства възниква главно чрез акумулиране на преди това получена първична и вторична резистентност към протеазни инхибитори. Тези изолати развиват по-висока степен на резистентност към други протеазни инхибитори.

Клиничен опит: при антиретровирусно лекувани пациенти, ползата от REYATAZ се базира само на едно проучване 045, в което REYATAZ 300 mg веднъж дневно е прилаган с ritonavir 100 mg веднъж дневно, като този режим е сравняван с lopinavir + ritonavir.

Study 045 е рандомизирано, мултицентрово проучване, сравняващо REYATAZ (300 mg веднъж дневно) с ritonavir (100 mg веднъж дневно), спрямо REYATAZ (400 mg веднъж дневно) със saquinavir меки желатинови капсули (1,200 mg веднъж дневно) и lopinavir + ritonavir (400/100 mg фиксирана комбинация два пъти дневно), като всеки от режимите е комбиниран с tenofovir (виж 4.5 и 4.8) и един NRTI, при 347 (от 358 рандомизирани) пациента с неуспех при предишни режими на лечение, съдържащи най малко един PI, NRTI и NNRTI. При рандомизираните пациенти средната продължителност на предишното антиретровирусно лечение е била 138 седмици при PIs, 281 седмици при NRTIs и 85 седмици при NNRTIs. В началото на лечението 34% от пациентите са приемали PI, а 60% NNRTI. 16 от 120 (13%) пациента от групата на REYATAZ + ritonavir и 18 от 123 (15%) пациента от групата на lopinavir + ritonavir са имали четири или повече PI мутации 10, 46, 54, 82, 84 и 90. 32% от пациентите в това проучване са имали вирусни щамове с повече от две NRTI мутации. Изходните стойности на CD4 са били 337 клетки/mm³ (между 14 и 1,543 cells/mm³), като средното изходно плазмено ниво на HIV-1 RNA е 4.4 log₁₀ copies/ml (от 2.6 до 5.9 log₁₀ copies/ml). Включената в това проучване популация е била умерено лекувана преди това.



Като основен endpoint е използвана промяната спрямо изходното ниво в HIV RNA за периода от 24 седмици.

По време на 24-седмичното лечение понижението от изходните нива в HIV RNA (първичен критерий) е било $1.86 \log_{10}$ копия/ml за REYATAZ + ritonavir и $1.89 \log_{10}$ копия/ml за lopinavir + ritonavir. Комбинацията REYATAZ + ritonavir е била с подобна ефективност (non-inferior) както lopinavir + ritonavir по отношение на този критерий (средна разлика от порядъка на 0.14, 97.5% интервал на доверителност [-0.09, 0.37]). При последното проследяване по отношение на метода на анализ са получени сходни резултати (средна разлика от порядъка на 0.10, 97.5% интервал на доверителност [-0.13, 0.33]). Пациентите с HIV RNA < 400 копия/ml при режима REYATAZ + ritonavir и lopinavir + ritonavir са съответно 63% и 60%, при ИТТ анализа, като липсващите стойности се считат за неуспех. Пациентите с HIV RNA < 50 копия/ml при режима REYATAZ + ritonavir и lopinavir + ritonavir са съответно 38% и 41%. При АТ анализа (изключващ липсващите стойности) пациентите с HIV RNA < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при REYATAZ + ritonavir и lopinavir + ritonavir са съответно 68% (47%) и 68% (51%). Средното повишение спрямо изходното ниво на броя на CD4 клетките е съответно 83 cells/mm³ и 90 cells/mm³ при REYATAZ + ritonavir и lopinavir + ritonavir. И двата анализа са направени въз основа на изходните генотипни мутации. При първия, резултатите показват значително превъзходство на режима lopinavir + ritonavir, по отношение на пациентите с ≥ 4 мутации измежду: 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 и 90. При втория, пациентите с < 4 от тези генни мутации 10, 46, 54, 82, 84 и 90, с HIV RNA < 400 копия/ml са 70% при REYATAZ + ritonavir и 65% при lopinavir + ritonavir, а тези с HIV RNA < 50 копия/ml са 44% при всеки от режимите на лечение. При пациентите с ≥ 4 от тези мутации, с HIV RNA < 400 копия/ml са 19% при REYATAZ + ritonavir и 39% при lopinavir + ritonavir, а тези с HIV RNA < 50 копия/ml са съответно 0% и 22%.

REYATAZ + saquinavir е показал по-малка ефективност спрямо lopinavir + ritonavir.

В таблицата по-долу са представени данните от липидния профил:

Study -045 24 седмици		
	<u>ATV/RTV</u>	<u>LPV/RTV</u>
Общ холестерол	-8%	3%
LDL холестерол	-10%	-4%
HDL холестерол	-7%	0%



5.2 Фармакокинетични свойства

Данните относно фармакокинетиката на atazanavir, приложен с ниски дози ritonavir са ограничени. Фармакокинетичните свойства на atazanavir са оценени при здрави доброволци (възрастни) и при HIV-инфектирани пациенти, като не са установени значими различия между тези две групи. Фармакокинетика на atazanavir е не-линейна, с висока степен на вариабилност (интер/интра), която се минимизира с храната. При здрави индивиди, AUC на atazanavir капсули и перорален прах е сходна, поради което пациентите с HIV инфекция могат да заменят едната форма с другата.

Абсорбция: в настоящия момент съществуват ограничени данни относно фармакокинетика на atazanavir подпомогната от ritonavir при пациенти. При фармакокинетични проучвания върху HIV-позитивни пациенти (n= 10), многократното приложение на REYATAZ 300 mg веднъж дневно заедно с ritonavir 100 mg веднъж дневно с лека храна за 2 седмици води до средна steady-state C_{max} (SD) от порядъка на 5,233 ng/ml (3,033), достигната за около 3.0 часа (T_{max}) след приема и средна steady-state концентрация (SD) от порядъка на 862 ng/ml (838). Средната steady-state плазмена AUC (SD) на atazanavir е 53,761 ng hr/ml (35,294).

Ефект на храненето: прилагането на atazanavir както с лека храна, така и с богата на мазнини, намалява коефициента на промяна на AUC и C_{max} приблизително наполовина, в сравнение с приема на гладно. Подобно намаление на коефициента на промяна е наблюдавано и при приема на REYATAZ 300 mg веднъж дневно заедно с ritonavir 100 mg веднъж дневно с лека храна при здрави индивиди. За увеличаване на бионаличността и минимизиране на вариабилността, REYATAZ трябва да се приема с храна.

Разпределение: atazanavir се свързва със серумните протеини в 86% при концентрации вариращи от 100 до 10,000 ng/ml. Atazanavir се свързва както с alpha-1-acid glycoprotein (AAG) така и с albumin в сходна степен (съответно 89% и 86%, при 1,000 ng/ml). В проучване с многократно приложение на 400 mg atazanavir веднъж дневно с лека храна за период от 12 седмици при HIV-инфектирани пациенти, atazanavir е установен в цереброспиналната и семенна течност.

Метаболизъм: *in vitro* проучания при хора с помощта на човешки чернодробни микросоми показват, че atazanavir се метаболизира предимно от CYP3A4 до оксигенирани метаболити. След това метаболитите се екскретират с жлъчката под формата, както на свободни, така и глюкуронирани метаболити. Допълнителни второстепенни метаболити пътища включват N-деалкилиране и хидролиза. В плазмата са



установени два второстепенни метаболита на atazanavir. Нито единия нито другия метаболит са показали *in vitro* антивирусна активност.

Елиминиране: след еднократна доза от 400 mg ¹⁴C-atazanavir, 79% и 13% радиоактивност е установена съответно във фецеса и урината. Непромененото количество във фецеса и урината е съответно около 20% и 7% от приетата доза. След 2-седмично приложение на 800 mg веднъж дневно, 7% от лекарството се екскретира чрез урината в непроменен вид. Следното време на полу-елиминиране на atazanavir при HIV-инфектирни пациенти (възрастни, n=10) е 8.6 часа при равновесни плазмени концентрации след приема на 300 mg дневно заедно с ritonavir 100 mg веднъж дневно с лека храна.

Специални популации

Нарушена бъбречна функция: при здрави индивиди, бъбречното елиминиране на непроменен atazanavir е около 7% от приетата доза. Няма данни относно фармакокинетиката при пациенти с бъбречна недостатъчност (виж 4.2); въпреки това се очаква минимално влияние на бъбречното увреждане върху елиминирането на atazanavir.

Нарушена чернодробна функция: atazanavir се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на atazanavir след прием на доза от 300 mg с ritonavir. При пациенти с умерено до тежко нарушение на чернодробната функция се очаква повишаване на концентрациите на atazanavir с или без ritonavir (виж 4.2, 4.3, и 4.4).

Възраст/пол: проведено е проучване върху фармакокинетиката на atazanavir при 59 здрави мъже и жени (29 млади и 30 в напреднала възраст). Не са установени клинично значими фармакокинетични различия по отношение на възрастта и пола.

Раса: популационния фармакокинетичен анализ на клиничните проучвания II фаза не показват никакъв ефект на расата върху фармакокинетиката на atazanavir.

Новородени, кърмачета, деца и подрастващи: фармакокинетиката на atazanavir е проучена след многократни дози в педиатрията в отделните възрастови групи. В настоящия момент данните са недостатъчни за препоръчването на определена доза (виж 4.2).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от токсикологични проучвания с многократни дози, проведени при мишки, плъхове и кучета, показват, че свързаните с atazanavir ефекти са ограничени предимно върху черния дроб и включват най-общо минимално до леко увеличение на серумния билирубин и чернодробните ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана и некроза на единични клетки в черния дроб. Системните ефекти на atazanavir при мишки (мъжки), плъхове и кучета, при дози водещи до чернодробни промени са сходни с тези наблюдавани при човека при приема 400 mg веднъж дневно. При женски мишки, дозите на atazanavir, водещи до некроза на единични клетки са 12 пъти по-високи от тези при човека, приемащ 400 mg веднъж дневно. Серумния холестерол и глюкозата са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки и кучета.

При *in vitro* условия клонирани човешки калиеви канали от сърдечна тъкан, hERG, се инхибират в 15% при концентрации (30 μ M), което отговаря на 30 пъти по-високи C_{max} концентрации на свободно лекарство при човека. Електрокардиографски промени (синусова брадикардия, удължение на PR интервала, удължение на QT интервала и удължаване на QRS комплекса) са наблюдавани само в рамките на първите 2 седмици от проучване за токсичност при кучета, при перорално приложение. При следващи подобни токсикологични проучвания при кучета (при перорално приложение) проведени за 2 седмици и съответно 9 месеца не са наблюдавани електрокардиографски промени, свързани с лечението. Клиничната значимост на тези предклинични данни все още не е установена. Възможността за появата на сърдечни ефекти при приложението на този продукт при хора не може да бъде изключена (виж 4.4 и 4.8). В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за удължаване на PR интервала (виж 4.9).

При проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, atazanavir променя либидото, без да оказва ефект върху фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове или зайци при токсични за майката дози. При бременни зайци, са наблюдавани груби стомашни и интестинални лезии при приложението на смъртоносни дози, 2 и 4 пъти по-високи от тези прилагани по време на ембриотоксични проучвания. При пре- и постнатално проследяване на развитието при плъхове, atazanavir води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсични за майката дози. Системните ефекти на atazanavir при токсични за майката дози са почти същите или малко по-изразени от тези наблюдавани при човека при приложението на дози от 400 mg веднъж дневно.



Анализа на резултатите върху обратимите мутации на Ames показва, че atazanavir има отрицателен ефект, но не води до хромозомни аберации *in vitro* както при наличието така и при липсата на метаболитно активиране. В *in vivo* проучвания при плъхове, atazanavir не води до образуването на микронуклеуси в костния мозък, увреждане на DNA в дуоденума (comet assay) или неочаквана DNA репликация в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации превишаващи кластогенните *in vitro*.

При проучвания върху канцерогенността (далечната) на atazanavir при мишки и плъхове, е наблюдавана повишена честота на доброкачествен чернодробен аденом, но само при женските мишки. Това вероятно се дължи на цитотоксичните чернодробни промени, манифестирани с некроза на единични клетки и се смята, че няма значение при терапевтичното приложение при човека. Няма данни за туморогенност при мъжки мишки и плъхове.

При *in vitro* проучване върху очното дразнене, atazanavir води до потъмняване на роговицата при волове, което показва, че има дразнещ ефект върху очите при директен контакт с тях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Crospovidone
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

Покритие на капсулата:

Gelatine
Indigotin (E132)
Titanium dioxide (E171)

Синьото мастило съдържа:

Shellac
Dehydrated alcohol
Butyl alcohol
Propylene glycol
Ammonia solution
Indigotine aluminium lake (E132)

Бялото мастило съдържа:

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Ammonium hydroxide



Propylene glycol
Simethicone

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура не по-висока от 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Всеки Alu/Alu блистер съдържа 6 капсули, 60 капсули в картонена кутия.

6.6 Препоръки при употреба

Не се изискват.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
United Kingdom

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

2004 г.

