МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000029- 230916
СОГЛАСОВАНО

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Реатаз®**

**капсулы 150 мг, 200 мг**

**Бристол-Майерс Сквибб Компани, США**

**произведено АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США**

Регистрационное удостоверение ЛС-000029

**Изменение № 2**

Дата внесения Изменения « _____» 230916 20_____ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Или (информация указывается только при упаковке на предприятии ЗАО «ОРТАТ»):*<br>**УПАКОВЩИК (Вторичная упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**<br>ЗАО «ОРТАТ», Россия<br>157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр-н Харитоново,<br>тел./факс +7 (4942) 650-806 | *Или (информация указывается только при упаковке на предприятии АО «ОРТАТ»):*<br>**УПАКОВЩИК (Вторичная упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**<br>АО «ОРТАТ», Россия<br>157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,<br>тел./факс +7 (4942) 650-806 |

Менеджер отдела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Н. А. Кузнецова

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 МОСКВА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000029- 310316
СОГЛАСОВАНО

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Реатаз®**

**капсулы 150 мг, 200 мг**

**Бристол-Майерс Сквибб Компани, США**

Регистрационное удостоверение ЛС-000029

**Изменение № 1**

Дата внесения Изменения « _____» 310316 20_____ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>Бристол-Майерс Сквибб Компани, США<br>4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США<br>*Bristol-Myers Squibb Company, USA*<br>*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA*<br>*Или (информация указывается только при упаковке на предприятии ЗАО «ОРТАТ»):*<br>**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>Бристол-Майерс Сквибб Компани, США<br>4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США<br>*Bristol-Myers Squibb Company, USA*<br>*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA* | **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США<br>4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США<br>*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA*<br>*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA*<br>*Или (информация указывается только при упаковке на предприятии ЗАО «ОРТАТ»):*<br>**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США<br>4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США<br>*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA*<br>*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA* |

Менеджер отдела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Н. А. Кузнецова

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 МОСКВА Г.Р. № 36661

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000029- 250116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием этого лекарства.**

• *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*

• *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

• *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Реатаз®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Реатаз®

**Международное непатентованное название:** атазанавир

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

Каждая капсула содержит:

*Активное вещество:* атазанавир – 150 мг/200 мг в виде атазанавира сульфата – 170,8 мг/227,8 мг, соответственно.

*Вспомогательные вещества:*

лактозы моногидрат 82,2 мг/109,6 мг; кросповидон 16,2 мг/21,6 мг, магния стеарат 1,1 мг/1,4 мг, твердая желатиновая капсула* *размер 1/ размер 0*, чернила** для надписей на оболочке капсул.

* - Состав оболочки капсул: *корпус капсулы 150 мг* - лак алюминиевый на основе индигокармина (FD&C №2) 0,0582 %, титана диоксид 1,5698 %, желатин до 100 %, вода q.s.; *крышечка капсулы 150 мг/корпус и крышечка капсулы 200 мг* - лак алюминиевый на основе индигокармина (FD&C №2) 0,2112 %, титана диоксид 1,3465 %, желатин до 100 %, вода q.s.

** - Состав белых чернил для надписей на оболочке капсул – шеллак, титана диоксид, изопропанол, аммония гидроксид, пропиленгликоль, н-бутанол, симетикон. Состав голубых чернил для надписей на оболочке капсул – шеллак, этанол безводный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак, лак алюминиевый на основе индигокармина (FD&C №2).

**Описание:**

*Дозировка 150 мг:*

Твердые желатиновые капсулы, № 1, крышечка капсулы – синяя непрозрачная, корпус капсулы – зеленовато-голубой непрозрачный. На капсуле нанесены надписи белым цветом: «BMS», «150 mg», и голубым - «3624».

Содержимое капсулы: смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

*Дозировка 200 мг:*

Твердые желатиновые капсулы, № 0, крышечка капсулы – синяя непрозрачная, корпус капсулы – синий непрозрачный. На капсуле нанесены надписи белым цветом: «BMS», «200 mg», «3631».

Содержимое капсулы: смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противовирусное [ВИЧ] средство

**Код АТХ** – J05AE08

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Атазанавир является азапептидным ингибитором протеазы ВИЧ-1. Это вещество селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и заражение других клеток. В процессе лечения у некоторых пациентов может развиться резистентность (устойчивость) к действию препарата (специфическая резистентность) или к действию как атазанавира, так и других ингибиторов протеазы ВИЧ (перекрестная резистентность).

**Резистентность и перекрестная резистентность**

Резистентность и перекрестная резистентность к ингибиторам протеазы ВИЧ наблюдалась в различной степени ее проявления. Резистентность к атазанавиру не всегда является препятствием для последовательного применения других ингибиторов протеазы ВИЧ.

**Резистентность *in vitro* (в культуре клеток)**

Чувствительность к атазанавиру изучали на культуре клеток, выделенных у пациентов, прежде не получавших Реатаз®.

Выявлена четкая тенденция к снижению чувствительности к атазанавиру штаммов, обнаруживших высокий уровень множественной резистентности к другим ингибиторам

протеазы ВИЧ. Напротив, чувствительность к атазанавиру сохранялась у штаммов, резистентных только к 1-2 ингибиторам протеазы ВИЧ.

**Резистентность *in vivo***

Исследования показали четкую зависимость развития резистентности от того, получал ли пациент ранее антиретровирусную терапию, и если да, применялся ли атазанавир в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ или в комбинации с ритонавиром.

*Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусной терапии:*

Реатаз® 400 мг (без ритонавира)

Не выявлено перекрестной резистентности между атазанавиром и ампренавиром. Фенотипический анализ изолированных штаммов показал развитие устойчивости, специфической только для атазанавира и сочетавшейся с повышением чувствительности к другим ингибиторам протеаз ВИЧ.

Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг

Исследование эффективности комбинации атазанавир/ритонавир (в сравнении с комбинацией атазанавир/лопинавир/ритонавир) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, показало, что через 96 недель после начала терапии только в одном случае неудачи терапии развилась фенотипическая устойчивость к атазанавиру.

*Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию:*

Реатаз® или Реатаз®/ритонавир

В большинстве случаев неудачи терапии на 48-ой неделе у пациентов развивалась множественная резистентность к различным ингибиторам протеазы ВИЧ, а не специфическая устойчивость к атазанавиру.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства атазанавира оценивались на здоровых добровольцах и ВИЧ-инфицированных пациентах.

*Абсорбция:* при длительном приеме препарата Реатаз® в дозе 400 мг один раз в день одновременно с приемом легкой пищи максимальная равновесная концентрация атазанавира в плазме устанавливается примерно через 2,7 часа после приема. Устойчивая равновесная концентрация атазанавира достигается между 4-ым и 8-ым днями приема.

*Влияние пищи:* применение препарата Реатаз® вместе с пищей улучшает его биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность. Применение комбинации Реатаз®/ритонавир с пищей улучшает биодоступность атазанавира.

*Распределение:* атазанавир на 86% связывается с белками сыворотки крови, при этом степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с альфа-1 кислым гликопротеином и альбумином. Атазанавир определяется в спинномозговой и семенной жидкостях.

*Метаболизм:* атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4 с образованием окисленных метаболитов. Метаболиты выделяются в желчь в свободном виде или в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Незначительная часть атазанавира метаболизируется путем N-дезалкилирования и гидролиза.

*Выведение:* После однократного введения $^{14}$C-атазанавира (400 мг), в кале и моче определялось, соответственно, 79% и 13% общей радиоактивности. Доля неизмененного атазанавира в кале и моче составляла, соответственно, около 20% и 7% введенной дозы. Средний период полувыведения атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 часов при приеме в дозе 400 мг в день с легкой пищей.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Атазанавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Влияние нарушений функции печени на фармакокинетические параметры после приема препарата Реатаз® в дозе 300 мг не изучалось. Концентрация атазанавира при совместном приеме и без ритонавира может увеличиться у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени.

**Пациенты с почечной недостаточностью**

У здоровых добровольцев выведенный с мочой неизмененный атазанавир составлял около 7 % принятой дозы.

Отсутствуют фармакокинетические данные для пациентов с почечной недостаточностью, принимавших препарат Реатаз® с ритонавиром.

Применение препарата Реатаз® без ритонавира изучалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе находящихся на гемодиализе, принимавших препарат в дозе 400 мг один раз в день Результаты показали снижение фармакокинетических параметров на 30-50 % у пациентов, находящихся на гемодиализе в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Механизм этого снижения неизвестен.

**Возраст/пол**

Не отмечено клинически значимых отличий фармакокинетических параметров в зависимости от возраста или пола пациентов.

**Беременные женщины**

Значения максимально равновесной концентрации (Cmax) и площади под кривой «концентрация-время» (AUCs) для атазанавира были выше на 26-40 % у женщин в послеродовом периоде (4-12 недель), чем у ВИЧ-инфицированных не беременных пациенток. Минимальная концентрация атазанавира в послеродовом периоде была приблизительно в 2 раза выше той, которая наблюдалась до этого у ВИЧ-инфицированных не беременных женщин.

**Дети**

Величина абсорбции атазанавира у детей выше, чем у взрослых пациентов. У маленьких детей существует незначительная тенденция к более высокому клиренсу препарата при нормировании по весу тела. Вариабельность фармакокинетических параметров у детей также выше, чем у взрослых.

**Раса**

Исследования не показали какого-либо влияния расы пациентов на фармакокинетические параметры атазанавира.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-1 инфекция, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, у пациентов, ранее получавших или не получавших антиретровирусную терапию.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Повышенная чувствительность к атазанавиру или любому другому компоненту препарата;

• Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) при любых режимах дозирования;

• Комбинация Реатаз®/ритонавир у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);

• Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

• Реатаз® в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатином, ловастатином), силденафилом (при его назначении для лечения легочной артериальной гипертензии), препаратами Зверобоя продырявленного, индинавиром, иринотеканом, рифампицином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, хинидином (в том числе для препарата Реатаз® совместно с ритонавиром), бепридилом, триазоламом, мидазоламом (для приема внутрь), алкалоидами спорыньи (особенно эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином,

метилэргометрином), алфузозином, кветиапином (в том числе в комбинации с ритонавиром), салметеролом;

• Детский возраст до 6 лет (атазанавир/ритонавир)

• Детский возраст до 13 лет (атазанавир).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, гипербилирубинемия, нефролитиаз, вирусные гепатиты, хронический активный гепатит, печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) (для монотерапии атазанавиром), печеночная недостаточность легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) (для комбинации атазанавир/ритонавир), гемофилия А и В, синдром врожденного удлинения интервала P-Q, совместное применение препарата с препаратами, удлиняющими P-Q интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил), синдром врожденного удлинения интервала Q-T, пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока), совместное применение с невирапином, эфавирензом, глюкокортикостероидами, вориконазолом.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Реатаз® должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода.

Во время беременности следует применять комбинацию препарата Реатаз® в дозе 300 мг вместе со 100 мг ритонавира 1 раз в сутки.

Коррекции дозы обычно не требуется, однако, для женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию, во II-ом и III-ем триместрах беременности, если препарат Реатаз® назначается совместно с тенофовиром или антагонистами $H_2$-гистаминовых рецепторов, рекомендуемая доза препарата Реатаз® составляет 400 мг совместно со 100 мг ритонавира один раз в день.

Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение препарата Реатаз®, тенофовира и антагонистов $H_2$-гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию.

В послеродовом периоде не требуется коррекции дозы, однако следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациенткой на предмет выявления побочных реакций, так как возможно повышение концентрации препарата в течение первых двух месяцев после родов.

Из-за риска развития тяжелой гипербилирубинемии и потенциального риска развития желтухи у новорожденных необходимо наблюдение за ними в течение первых дней жизни; в предродовом периоде следует обеспечить дополнительный мониторинг плода.

Также нет данных о том, проникает ли атазанавир в грудное молоко. В связи с возможностью передачи ВИЧ от матери ребенку с молоком, а также ввиду риска развития серьезных побочных эффектов у ребенка, кормить грудью при применении препарата не следует.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь в составе комбинированной терапии. Решение о начале терапии принимает врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность и безопасность применения препарата Реатаз® в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; использование доз ритонавира, превышающих 100 мг в сутки, может изменить профиль безопасности препарата Реатаз®, поэтому оно не рекомендуется.

***Взрослые***

*Режим дозирования для пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии:*

- Реатаз® 400 мг один раз в день во время еды;
- Реатаз® 300 мг в комбинации с ритонавиром 100 мг один раз в день во время еды.

*Режим дозирования для пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию:*

- Реатаз® 300 мг в комбинации с ритонавиром 100 мг один раз в день во время еды.

Применение препарата Реатаз® без ритонавира не рекомендуется для пациентов с неблагоприятным вирусологическим исходом ранее проведенной антиретровирусной терапии.

**Дети**

Капсулы Реатаз® назначаются детям от 6 лет и старше в комбинации с ритонавиром (в форме капсул или таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно, один раз в день во время еды.

Дозы препарата Реатаз® для детей от 6 лет и старше рассчитываются по массе тела (см. таблицу ниже); дозы для детей не должны превышать доз, применяемых для лечения взрослых пациентов.

**Расчет доз препарата Реатаз® для детей по массе тела**

| *Масса тела (кг)* | *Доза препарата Реатаз®(мг)* | *Доза ритонавира (мг)* |
|---|---|---|
| ≥ 15 < 20 | 150 | 100 |
| ≥ 20 < 40 | 200 | 100 |
| ≥ 40 | 300 | 100 |

Детям в возрасте 13 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, ранее не получавшим антиретровирусную терапию и не переносящим ритонавир, назначают препарат Реатаз® (без ритонавира) в дозе 400 мг в день во время еды.

Детям в возрасте 13 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, получающих совместно тенофовир, антагонисты $H_2$-рецепторов или ингибиторы протонной помпы, нельзя применять Реатаз® без ритонавира.

Взрослым пациентам с ВИЧ при отсутствии возможного или выявленного снижения чувствительности к атазанавиру рекомендуется применять комбинацию Реатаз® 400 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг один раз в день (или другим препаратом из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе). Не рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в день (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

**Пациенты с почечной недостаточностью**

Коррекция дозы не требуется для пациентов, не находящихся на гемодиализе. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, препарат Реатаз® 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, препарат Реатаз® применять не следует.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Реатаз® без ритонавира пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). При печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), рекомендуется снизить дозу до 300 мг один раз в день. Реатаз® при любых режимах дозирования не следует применять при печеночной недостаточности тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение препарата Реатаз® в комбинации с ритонавиром у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому данную комбинацию не следует применять у этих пациентов.

**Пожилые пациенты**

Клинические исследования препарата не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Основываясь на фармакокинетических данных, коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

**Комбинированная терапия**

*Диданозин:* диданозин следует принимать натощак, а Реатаз® во время приема пищи, поэтому при комбинированной терапии рекомендуется принимать диданозин через 2 часа после приема препарата Реатаз® с пищей.

*Тенофовир:* рекомендуется применение комбинации Реатаз® 300 мг и ритонавир 100 мг совместно с тенофовиром 300 мг (все препараты следует принимать один раз в день во время приема пищи). Применение препарата Реатаз® (без ритонавира) совместно с тенофовиром не рекомендуется.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

**Взрослые**

Наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися при применении препарата Реатаз® и одного или нескольких нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (более 10%, «очень часто») были: тошнота (20%), желтуха (13%) и диарея (10%).

Желтуха отмечалась спустя несколько дней или месяцев после начала лечения и у менее, чем 1% пациентов приводила к отмене препарата. Липодистрофия средней или тяжелой степени, отмечавшаяся при приеме препарата Реатаз® и одного или более нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и, возможно, связанная с лечением, отмечалась у 5% пациентов.

Ниже приведены побочные реакции умеренной или выраженной степени в соответствии с общепринятой классификацией:

«очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100, <1/10), «нечасто» (≥1/1000, <1/100), «редко» (≥1/10000, <1/1000) и «очень редко» (<1/10000).

*Со стороны иммунной системы*: нечасто - аллергические реакции.

*Со стороны центральной нервной системы*: часто - головная боль, нечасто – периферическая нейропатия, головокружение, потеря памяти, сонливость, беспокойство, депрессия, нарушения сна, изменение характера сновидений, бессонница, нарушение ориентации.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто - боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; нечасто - сухость во рту, извращение вкуса, метеоризм, гастрит, панкреатит, афтозный стоматит, вздутие живота.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*: часто - сыпь; нечасто - облысение, зуд, крапивница; редко - вазодилатация, везикулезно-буллезная сыпь, экзема, пострегистрационные данные (частота не установлена) – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей*: нечасто - артралгия, мышечная атрофия, миалгия; редко - миопатия.

*Со стороны мочевыделительной системы*: нечасто - гематурия, учащенное мочеиспускание, протеинурия, нефролитиаз; редко - боли в области почек, пострегистрационные данные (частота не установлена) – интерстициальный нефрит.

*Со стороны органов чувств*: часто - желтушность склер.

*Со стороны обмена веществ*: нечасто - анорексия, повышенный аппетит, снижение массы тела, увеличение массы тела, пострегистрационные данные (частота не установлена) – гипергликемия, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гиперлактатемия.

*Со стороны репродуктивной системы*: нечасто – гинекомастия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: нечасто – повышение артериального давления, обморок, редко - отеки, учащенное сердцебиение.

Пострегистрационные данные (частота не установлена) – атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, удлинение интервала Q-Tc, тахикардия типа «torsades des pointes».

*Со стороны респираторной системы*: нечасто – одышка.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*: часто – желтуха; нечасто – гепатит; редко – гепатоспленомегалия, пострегистрационные данные (частота не установлена) – холелитиаз, холецистит, холестаз.

*Расстройства общего характера*: часто – общая слабость, усталость; нечасто - боли в груди, лихорадка, недомогание, нарушение походки, перераспределение жировой клетчатки (липодистрофия).

Имеются отдельные случаи кровотечений, спонтанных кожных реакций и гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В при применении ингибиторов протеазы.

Наиболее часто (более 10%, «очень часто») отмечались следующие *отклонения лабораторных показателей* у пациентов, получавших лечение, в состав которого входили Реатаз® и один или более нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: повышение общего билирубина (87%), особенно непрямого (несвязанного) билирубина в сыворотке крови.

Другие значимые отклонения лабораторных параметров отмечались у ≥2% больных («часто»): повышение активности креатинфосфокиназы (7%), повышение активности аланинаминотрансферазы (5%), снижение количества нейтрофильных лейкоцитов (5%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (3%), повышение активности липазы (3%).

Отмена лечения ввиду развития побочных эффектов потребовалась у 5 % пациентов, как получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

**Дети**

Профиль безопасности препарата Реатаз® у детей 6 лет и старше сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами являются кашель, повышение температуры тела, желтуха, пожелтение склер, сыпь, рвота, диарея, головная боль, периферические отеки, боли в конечностях, заложенность носа, болезненность при глотании, одышка, жидкие выделения из носа. В редких случаях отмечалась асимптоматическая атриовентрикулярная (AV) блокада I и II степени.

Наиболее частыми (более 10%, «очень часто») отклонениями лабораторных показателей 3-ей и 4-ой степени у детей были: повышение общего билирубина (≥ 3,2 мг/дл; 58%), нейтропения (9%) и гипогликемия (4%). Другие отклонения лабораторных показателей 3-4 степени наблюдались с частотой менее 3 %.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических испытаний прием здоровыми добровольцами доз препарата до 1200 мг однократно не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями.

Единственный случай передозировки препарата ВИЧ-инфицированным пациентом, принявшим 29.2 г препарата (доза, в 73 раза превышающая рекомендованную дозу 400 мг) сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала P-Q. Данные признаки по ЭКГ исчезли спонтанно. Ожидаемыми симптомами передозировки препарата являются желтуха без изменений результатов печеночных тестов (из-за повышения концентрации непрямого билирубина) и нарушение сердечного ритма (удлинение интервала P-Q).

Специфического антидота нет.

При передозировке препарата Реатаз® следует осуществлять контроль основных физиологических показателей, вести наблюдение за общим состоянием пациента, контролировать ЭКГ, назначить промывание желудка, вызвать рвоту для удаления остатков препарата; рекомендуется прием активированного угля.

Диализ неэффективен для выведения препарата из организма, так как атазанавир характеризуется интенсивным метаболизмом в печени и высокой степенью связывания с белками.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Атазанавир метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450; он также является ингибитором изофермента CYP3A4, входящего в данную систему.

Совместное применение препарата Реатаз® и других препаратов с теми же путями метаболизма, (блокаторы «медленных» кальциевых каналов, некоторые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), иммунодепрессанты, ингибиторы фосфодиэстеразы) может привести к увеличению концентрации одного из них в плазме, что может привести к усилению выраженности или пролонгации его терапевтических и побочных эффектов.

Совместное применение препарата Реатаз® и препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4 (рифампицин), может привести к значительному падению концентрации атазанавира в плазме и снижению вследствие этого его терапевтической активности.

Совместное применение препарата Реатаз® и препаратов, ингибирующих изофермент CYP3A4, может привести к увеличению концентрации атазанавира в плазме.

Выраженность изофермент CYP3A4-опосредованных взаимодействий атазанавира с другими препаратами (изменение эффекта атазанавира или изменение эффекта другого препарата) может изменяться при приеме препарата Реатаз® с ритонавиром, мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

Для полноты информации о взаимодействиях лекарственных препаратов с ритонавиром следует ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира.

***Препараты, совместный прием которых с препаратом Реатаз® противопоказан:***

**Хинидин:** применение вместе с комбинацией Реатаз®/ритонавир противопоказано в связи с риском серьезных и угрожающих жизни аритмий.

**Рифампицин:** при совместном применении атазанавира с рифампицином значительно снижается концентрация атазанавира в плазме крови, что ведет к снижению терапевтической эффективности и развитию резистентности к препарату Реатаз®.

Одновременное применение атазанавира и рифампицина противопоказано.

**Иринотекан:** атазанавир ингибирует УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ) и может оказывать влияние на метаболизм иринотекана, вызывая повышение его токсичности, поэтому совместное применение атазанавира с иринотеканом противопоказано.

**Бепридил:** в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано.

**Производные эрготамина (дигидроэрготамин, эрготамин, эргометрин, метилэргометрин):** в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано. Проявления острой токсичности производных эрготамина: периферический вазоспазм, ишемия конечностей и других зон.

**Цизаприд:** в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано.

**Ловастатин, симвастатин:** повышенный риск развития миопатии, включая рабдомиолиз.

**Ингаляционные бета2-адреномиметики (салметерол):** повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу, в том числе удлинение интервала Q-T, ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия. Совместное применение салметерола и препарата Реатаз® противопоказано.

**Пимозид:** в связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано.

**Индинавир:** комбинированное применение с препаратом Реатаз® противопоказано, так как оба препарата могут вызывать гипербилирубинемию.

**Мидазолам, триазолам:** совместное применение с препаратом Реатаз® противопоказано в связи с возможностью повышения концентрации мидазолама/триазолама и высоким риском продления седативного эффекта и угнетения дыхания.

**Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum):** комбинация с препаратом Реатаз® противопоказана, так как концентрация атазанавира в плазме может снижаться, приводя к утрате терапевтического действия и развитию резистентности.

**Астемизол:** при совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир повышается риск развития тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов, поэтому данная комбинация противопоказана.

**Терфенадин:** при совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир повышается риск развития тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов, поэтому данная комбинация противопоказана.

**Алфузозин:** ввиду потенциально возможного повышения концентрации алфузозина, которое может привести к развитию гипотензии, противопоказано совместное применение с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир.

**Силденафил (для лечения легочной гипертензии):** применение совместно с препаратом Реатаз® при легочной гипертензии противопоказано.

**Кветиапин:**

Противопоказано совместное применение комбинации препарат Реатаз®/ритонавир и кветиапина из-за повышения риска развития побочных эффектов, связанных с кветиапином. Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к развитию комы.

***Для приведенных ниже препаратов может потребоваться изменение режима дозирования в связи с ожидаемыми взаимодействиями:***

*Антиретровирусные средства для лечения ВИЧ*

**Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:**

**Диданозин:** применение покрытых кишечнорастворимой оболочкой капсул диданозина вместе с препаратом Реатаз® или с препаратами Реатаз® и/или ритонавир и пищей уменьшает биодоступность диданозина. Диданозин следует принимать через 2 часа после приема препарата Реатаз®.

**Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы:**

**Тенофовир:** тенофовир снижает активность атазанавира при одновременном применении, атазанавир увеличивает концентрацию тенофовира в плазме крови. Высокие концентрации тенофовира могут усиливать побочные эффекты, связанные с приемом тенофовира, в том числе действие на функцию почек, поэтому следует осуществлять мониторинг побочных эффектов тенофовира у пациентов.

**Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:**

**Эфавиренз:** комбинированная терапия препаратами Реатаз® и эфавиренз приводит к уменьшению эффекта препарата Реатаз®, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии. При этом препарат Реатаз® в дозе 400 мг и ритонавир в дозе 100 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз – натощак, перед сном.

**Невирапин:** невирапин, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется.

**Ингибиторы протеазы:**

**Боцепревир:** при совместном применении препарата Реатаз® 300 мг/ ритонавир 100 мг один раз в день с боцепревиром в дозе 800 мг три раза в день концентрация атазанавира в крови снижается, в то время как концентрация боцепревира существенно не изменяется.

**Саквинавир** (мягкие желатиновые капсулы): эффект саквинавира возрастает при совместном приеме с препаратом Реатаз®.

Данных, позволяющих дать соответствующие рекомендации по дозированию данной комбинации, нет.

**Ритонавир:** при совместном применении с препаратом Реатаз® концентрация атазанавира увеличивается.

**Другие ингибиторы протеазы ВИЧ:** одновременное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с другими ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется.

*Другие препараты*

**Антациды и буферные препараты:** при совместном применении с антацидными и буферными препаратами снижается концентрация атазанавира в плазме крови. Реатаз® следует применять за 2 часа до или через 1 час после приема таких препаратов.

**Антиаритмические препараты:**

**Амиодарон, лидокаин** (при парентеральном введении), **хинидин:** при одновременном применении с препаратом Реатаз® возможно увеличение их концентраций. Прием в таких сочетаниях требует повышенной осторожности, рекомендуется следить за концентрацией этих препаратов в плазме. Комбинация Реатаз®/ритонавир противопоказана для совместного применения с хинидином из-за возможности возникновения серьезных или угрожающих жизни реакций (аритмия).

**Бета-адреноблокаторы:**

**Атенолол:** при одновременном применении препарата Реатаз® с бета-адреноблокаторами клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не ожидается, поэтому коррекции режима дозирования не требуется.

**Блокаторы «медленных» кальциевых каналов:**

**Дилтиазем:** совместное применение с препаратом Реатаз® приводит к усилению действия дилтиазема и его метаболита - дезацетилдилтиазема. Рекомендуется снижение дозы дилтиазема на 50% и контроль ЭКГ.

**Другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как фелодипин, нифедипин, никардипин и верапамил:** следует соблюдать осторожность при совместном применении, необходимо титрование дозы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, контроль ЭКГ.

**Антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан):** бозентан метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, являясь его индуктором. Концентрация атазанавира в плазме может снижаться при одновременном применении препарата Реатаз® с бозентаном, но без ритонавира. В связи с этим комбинация Реатаз®/бозентан может применяться только с ритонавиром. Ниже приводятся режимы дозирования:

1. Назначение бозентана пациентам, принимающим Реатаз®/ритонавир в течение не менее 10 суток: бозентан в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).

2. Назначение комбинации Реатаз®/ритонавир пациентам, принимающим бозентан: прекратить прием бозентана не менее чем за 36 часов до приема комбинации Реатаз®/ритонавир. Не ранее, чем по прошествии 10 суток после начала приема комбинации Реатаз®/ритонавир, возобновить прием бозентана в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:**

**Аторвастатин:** при совместном применении с препаратом Реатаз® действие аторвастатина может усиливаться. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять мониторинг побочных эффектов. Следует применять наименьшие эффективные дозы аторвастатина в комбинациях с препаратом Реатаз® или Реатаз®/ритонавир.

**Розувастатин:** доза розувастатина при совместном применении с атазанавиром не должна превышать 10 мг/день. При одновременном применении розувастатина и атазанавира повышается риск развития миопатии, включая рабдомиолиз.

**Правастатин, флувастатин:** потенциал взаимодействий в комбинациях с препаратом Реатаз® или Реатаз®/ритонавир неизвестен.

**Ингибиторы протонной помпы:** во время лечения препаратом Реатаз® ингибиторы протонной помпы назначают только в том случае, если их применение крайне показано.

При совместном применении препарата Реатаз® 400 мг или комбинации Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом 40 мг (все препараты один раз в день) концентрации азатанавира в плазме крови значительно снижались, что может привести к снижению терапевтической активности препарата и к развитию резистентности.

Пациентам с ВИЧ при отсутствии возможного или выявленного снижения чувствительности к атазанавиру рекомендуется применять комбинацию Реатаз® 400 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг один раз в день (или другим препаратом из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

Не рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в день (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

**Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов:** концентрация азатанавира в плазме крови значительно снижалась при совместном применении препарата Реатаз® 400 мг один раз в день с фамотидином 40 мг дважды в день, что может приводить к снижению терапевтической активности препарата или к развитию резистентности. *При лечении больных, ранее не получавших терапию*, Реатаз® 400 мг может применяться один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов. Однако однократная доза блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую дозе фамотидина 20 мг, а общая ежедневная их доза не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина.

Альтернативно, Реатаз® 300 мг с ритонавиром 100 мг может применяться один раз в день во время еды, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов в однократной дозе, сравнимой с 40 мг фамотидина.

*При лечении пациентов, ранее получавших терапию*, ежедневная доза блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина. У таких пациентов Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг следует применять один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее чем через 12 часов после применения блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов (один раз в день) в дозе, соответствующей 40 мг фамотидина. Альтернативно, Реатаз® 300 мг/ритонавир 100 мг может применяться один раз в день во время еды одновременно с блокаторами $H_2$-гистаминовых рецепторов, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов $H_2$-гистаминовых рецепторов в дозе, не превышающей дозу, которая соответствует 20 мг фамотидина. Эта доза может быть принята один или два раза в день. При назначении таким пациентам комбинации Реатаз®/ритонавир и тенофовир с блокатором $H_2$-гистаминовых рецепторов следует применять следующий режим дозирования: Реатаз® 400 мг и ритонавир 100 мг один раз в день.

**Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус):** при совместном применении циклоспорина, такролимуса, сиролимуса и препарата Реатаз® возможно повышение в крови концентрации иммунодепрессантов, поэтому рекомендуется мониторинг их концентраций.

**Антидепрессанты:**

**Трициклические антидепрессанты:** при совместном применении препарата Реатаз® с трициклическими антидепрессантами возможно возникновение серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций, связанных с антидепрессантами. Рекомендуется контролировать концентрации этих препаратов при совместном применении с препаратом Реатаз®.

**Тразодон:** при совместном применении тразодона с препаратом Реатаз® или с комбинацией Реатаз®/ритонавир возможно увеличение концентрации тразодона в плазме крови. При совместном применении тразодона и ритонавира сообщалось о возникновении тошноты, головокружения, снижении артериального давления и кратковременной потере сознания. При совместном применении тразодона с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как Реатаз®, следует применять меньшие дозы тразодона.

**Бензодиазепины:**

Мидазолам метаболизируется изоферментом CYP3A4. Несмотря на то, что исследований не проводилось, при совместном применении препарата Реатаз® и мидазолама можно ожидать

значительного увеличения концентрации последнего. При этом увеличение концентрации мидазолама при пероральном применении будет значительно выше, чем при парентеральном введении. Применение препарата Реатаз® совместно с мидазоламом для приема внутрь, противопоказано. Данные об одновременном использовании препарата Реатаз® с мидазоламом в виде инъекций отсутствуют; на основании данных об одновременном использовании других ингибиторов протеазы ВИЧ с мидазоламом можно предположить возможное увеличение концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза. При совместном применении препарата Реатаз® с инъекционным мидазоламом следует соблюдать осторожность, контролировать дыхательную функцию и длительность седативного эффекта. В некоторых случаях необходима коррекция режима дозирования.

**Противоэпилептические препараты:**

**Карбамазепин:** при одновременном назначении карбамазепина и препарата Реатаз® без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение карбамазепина и препарата Реатаз® без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может увеличивать концентрацию карбамазепина в плазме крови, у пациентов, принимающих карбамазепин и начинающих лечение препаратом Реатаз® и ритонавиром, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов, а также может потребоваться снижение дозы карбамазепина.

**Фенитоин, фенобарбитал:** при одновременном назначении фенитоина или фенобарбитала и препарата Реатаз® без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение фенитоина или фенобарбитала и препарата Реатаз® без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может снижать концентрацию фенитоина и фенобарбитала в плазме крови, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме фенитоина или фенобарбитала совместно с препаратом Реатаз® и ритонавиром, а также может потребоваться коррекция дозы фенитоина или фенобарбитала.

**Ламотриджин:** при совместном применении ламотриджина и препарата Реатаз® с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови может снижаться. В связи с этим может потребоваться коррекция дозы ламотриджина. При совместном применении ламотриджина и препарата Реатаз® без ритонавира снижение концентрации ламотриджина в плазме крови не отмечено, поэтому коррекции дозы ламотриджина не требуется.

**Макролидные антибиотики:**

**Кларитромицин:** при совместном применении кларитромицина с препаратом Реатаз® концентрация кларитромицина увеличивается, что может вызывать удлинение интервала Q-T; отсутствуют рекомендации по снижению дозы кларитромицина, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с препаратом Реатаз®.

**Пероральные контрацептивы:**

**Этинилэстрадиол и норэтистерон или норгестимат:** при совместном применении с препаратом Реатаз® концентрации этинилэстрадиола и норэтистерона возрастают. Совместное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с этинилэстрадиолом и норгестиматом снижает среднюю концентрацию этинилэстрадиола и повышает среднюю концентрацию 17-деацетилноргестимата, активного метаболита норгестимата.

В случае совместного применения пероральных контрацептивов и комбинации Реатаз®/ритонавир рекомендуется применять контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола не менее 30 мкг. Если вместе с контрацептивами используется Реатаз® без ритонавира, содержание этинилэстрадиола в пероральных контрацептивах не должно превышать 30 мкг. При совместном применении препарата Реатаз® и пероральных контрацептивов следует соблюдать осторожность, поскольку эффект увеличения концентрации прогестогенов неизвестен; риск развития акне, дислипидемии и резистентности к инсулину может увеличиваться. При увеличении концетрации норэтистерона возможно снижение концентрации ЛПВП или повышение резистентности к инсулину, особенно у женщин с сопутствующим сахарным диабетом.

Рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы каждого компонента перорального контрацептива, целесообразно также использовать другие надежные методы контрацепции.

Совместное применение препарата Реатаз® или комбинации Реатаз®/ритонавир с другими формами гормональных контрацептивов (контрацептивные пластыри, контрацептивные влагалищные кольца, инъекционные контрацептивы) или с пероральными контрацептивами, содержащими прогестогены, отличные от норэтистерона или норгестимата, а также с препаратами, содержащими менее 25 мкг этинилэстрадиола, не изучалось, поэтому данные методы контрацепции не следует применять в сочетании с препаратом Реатаз®.

**Препараты для лечения подагры (колхицин):** колхицин является субстратом изофермента CYP3A4, его эффект может усиливаться при его применении одновременно с препаратом Реатаз®.

Рекомендуемые дозы колхицина при применении одновременно с препаратом Реатаз® приведены ниже.

*Острый приступ подагры:* 0,6 мг – 1-ый прием, затем 0,3 мг через час после первого приема. Повторное применение данной схемы возможно не ранее, чем через 3-е суток.

*Профилактика острых приступов подагры:*

- если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 2 раза в день, следует снизить дозу до 0,3 мг 2 раза в день;
- если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 1 раз в день, следует снизить дозу до 0,3 мг через день.

*Семейная средиземноморская лихорадка:* максимальная суточная доза колхицина составляет 0,6 мг. Эту дозу можно разделить на 2 приема – по 0,3 мг 2 раза в день.

**Противомикобактериальные препараты:**

**Рифабутин:** активность рифабутина при совместном применении с препаратом Реатаз® увеличивается. При одновременном приеме этих препаратов рекомендуется снижение дозы рифабутина до 75% обычной дозы: 150 мг через день или три раза в неделю. Необходим тщательный мониторинг побочных реакций у пациентов, принимающих рифабутин и Реатаз® или комбинацию Реатаз®/ритонавир; может потребоваться дальнейшая коррекция дозы рифабутина.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5):**

*Применение при эректильной дисфункции*

**Силденафил, тадалафил, варденафил:** при совместном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 возможно значительное увеличение концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и усиление их побочных эффектов. Рекомендуются уменьшение доз: силденафил - 25 мг не чаще чем каждые 48 часов при применении с ритонавиром или без него; тадалафил - 10 мг не чаще чем каждые 72 часа при применении с ритонавиром или без него; варденафил – 2,5 мг не чаще чем каждые 72 часа при применении с ритонавиром и 2,5 мг не чаще чем каждые 24 часа при применении без ритонавира; необходим мониторинг побочных реакций.**Тадалафил:**

- для пациентов, принимающих препарат Реатаз® в течение не менее семи дней: тадалафил назначают в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости);

- для пациентов, принимающих тадалафил: прекратить прием тадалафила не менее чем за 24 часа до начала приема препарата Реатаз®. Не ранее чем через семь суток после начала приема препарата Реатаз®, возобновить прием тадалафила в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости);

**Противогрибковые препараты:**

**Кетоконазол, итраконазол:** изучалось только совместное применение кетоконазола с препаратом Реатаз® без ритонавира; концентрации атазанавира при использовании данной комбинации незначительно повышаются.

Кетоконазол и итраконазол могут увеличивать концентрации атазанавира и ритонавира в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении кетоконазола и итраконазола в суточных дозах выше 200 мг совместно с комбинацией Реатаз®/ритонавир.

**Вориконазол:** совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией Реатаз®/ритонавир у пациентов с как минимум одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в плазме крови. Совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией Реатаз®/ритонавир у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови.

Совместное применение вориконазола и комбинации Реатаз®/ритонавир рекомендуется только в тех случаях, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При применении такой комбинированной терапии необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов вориконазола, а также эффективности вориконазола и атазанавира, которые могут снижаться.

**Антикоагулянты:**

**Варфарин**: из-за усиления активности варфарина одновременное применение с препаратом Реатаз® может вызывать тяжелое и/или угрожающее жизни кровотечение. Рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

**Ингаляционные/ назальные глюкокортикостероиды (взаимодействие с ритонавиром):** при совместном применении ритонавира с флутиказона пропионатом здоровыми добровольцами концентрация кортизола значительно снижалась за счет значительного повышения концентрации флутиказона в плазме. Совместное применение комбинации Реатаз®/ритонавир с флутиказона пропионатом может привести к подобному эффекту.

При совместном применении ритонавира и ингаляционных (или интраназальных) препаратов флутиказона пропионата отмечалось развитие системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (синдром Иценко-Кушинга, угнетение коры надпочечников).

Подобные эффекты возможны и при совместном применении с другими глюкокортикостероидами, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, например, с будесонидом. В связи с этим применение комбинации Реатаз®/ритонавир совместно с флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, оправдано только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов глюкокортикостероидов. При совместном применении препарата Реатаз® (без ритонавира) и флутиказона пропионата концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться. Следует соблюдать осторожность и, по возможности, применять препараты, не содержащие флутиказона пропионат, особенно при длительном применении.

**Субстраты других изоферментов цитохрома P450 (CYP):**

Клинически существенных взаимодействий между атазанавиром и субстратами изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 или CYP2E1 не ожидается. Атазанавир - слабый ингибитор изофермента CYP2C8. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании препарата Реатаз® (без ритонавира) и препаратов, в большой степени зависящих от изофермента CYP2C8 и имеющих узкий терапевтический профиль (например, паклитаксел, репаглинид). При использовании комбинации Реатаз®/ритонавир совместно с субстратами изофермента CYP2C8 клинически значимых взаимодействий не ожидается.

**Наркотические анальгетики:**

Бупренорфин: в связи с ингибированием изоферментов CYP3A4 и UGT1A1 при совместном применении препарата Реатаз® или комбинации Реатаз®/ритонавир и бупренорфина концентрации бупренорфина и норбупренорфина повышались. При применении комбинации Реатаз®/ритонавир с бупренорфином существенного изменения концентрации атазанавира в плазме не выявлено; применение той же комбинации, но без ритонавира, может приводить к значительному снижению концентрации атазанавира в плазме. При одновременном применении комбинации Реатаз®/ритонавир и бупренорфина необходим тщательный мониторинг состояния пациента (оценка седативного действия и когнитивных функций). Может потребоваться снижение дозы бупренорфина.

***<u>Для приведенных ниже препаратов клинически значимые взаимодействия не ожидаются, в связи с чем не требуется коррекция дозы препаратов:</u>***

**Ламивудин + зидовудин:** при совместном применении с препаратом Реатаз® в дозе 400 мг значимых изменений концентраций ламивудина и зидовудина не наблюдалось. Также не ожидается значимого изменения фармакокинетических параметров нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы под влиянием ритонавира. Учитывая эти данные, не ожидается значимого изменения концентраций ламивудина и зидовудина при совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир.

**Абакавир**

При совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир не ожидается значимого изменения концентрации абакавира.

**Ралтегравир**

При совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир наблюдалось увеличение значений площади под кривой «концентрация-время» (AUCs) для ралтегравира на 41%, максимальной равновесной концентрации ралтегравира (Cmax) на 24%, равновесной концентрации ралтегравира через 12 ч (C12ч) на 77%. Коррекция дозы ралтегравира не требуется.

**Флуконазол**

При совместном применении с комбинацией препарат Реатаз®/ритонавир значимых изменений концентраций атазанавира и флуконазола не наблюдалось. Коррекция дозы не требуется.

**Метадон**

У пациентов, постоянно принимающих метадон, не ожидается развития клинически значимых взаимодействий при совместном применении с препаратом Реатаз®.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентов необходимо предупредить о том, что антиретровирусная терапия не предотвращает риск передачи ВИЧ через кровь или во время половых контактов, в связи с чем следует соблюдать меры предосторожности (использование барьерного метода).

**Сахарный диабет/гипергликемия**

На фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены гипергликемия, возникновение сахарного диабета или обострение уже имеющегося сахарного диабета. В некоторых случаях отмечался диабетический кетоацидоз.

Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

**Гемофилия**

У пациентов с гемофилией типа А и В на фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ отмечались кровотечения, в том числе спонтанные кожные кровоизлияния и гемартрозы. Некоторым из этих пациентов требовалось введение фактора свертывания крови VIII. В большинстве случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено после перерыва.

Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты с гемофилией А или В должны быть осведомлены о возможности повышенной кровоточивости.

**Перераспределение жировой клетчатки (липодистрофия)**

Отмечались единичные случаи перераспределения жировой клетчатки, что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), похудание конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо». Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты, получающие антиретровирусную терапию, особенно при наличии факторов риска относительно развития липодистрофии (пожилой возраст, длительный прием противовирусных препаратов, нарушения обмена веществ), должны подлежать клиническому обследованию, включая внешнюю оценку перераспределения жировой клетчатки, контроль липидов и глюкозы плазмы крови.

**Нарушение обмена веществ**

При применении комбинированной антиретровирусной терапии, включая также совместное применение с пероральными контрацептивами, отмечались случаи развития дислипидемии.

**Синдром восстановления иммунитета**

У ВИЧ-инфицированных пациентов в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут появиться признаки воспалительной реакции в ответ на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции (вызванные Mycobacterium avium, цитомегаловирусом, Pneumocystis jiroveci или туберкулез). Могут потребоваться обследование и соответствующее лечение.

Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

**Печеночная недостаточность**

Атазанавир метаболизируется, главным образом, в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью из-за возможного увеличения его концентрации.

У пациентов с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при проведении комбинированной антиретровирусной терапии. В связи с этим необходимо регулярно наблюдать за состоянием таких пациентов. В случае ухудшения состояния может быть принято решение о приостановке или прекращении терапии атазанавиром.

У пациентов с вирусным гепатитом В или С или отмеченной до начала лечения повышенной активностью трансаминаз присутствует риск дальнейшего повышения активности трансаминаз. У таких пациентов лабораторный мониторинг функции печени должен осуществляться перед началом и во время проведения терапии препаратом Реатаз®.

**Почечная недостаточность**

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, препарат Реатаз® назначается только в комбинации с ритонавиром.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, препарат Реатаз® применять не следует.

**Гипербилирубинемия**

У пациентов, получавших Реатаз®, отмечались случаи обратимого увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Следует учесть, что увеличение активности трансаминаз, отмечающееся при повышенном билирубине у пациентов, получающих Реатаз®, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией.

Нет долгосрочных данных о безопасности применения у пациентов, имеющих длительно сохраняющуюся концентрацию билирубина, более чем в 5 раз превышающую норму.

Альтернативная антиретровирусная терапия препарату Реатаз® может быть рассмотрена, если желтуха или пожелтение склер являются неприемлемыми для пациента .

Снижение дозы препарата Реатаз® не рекомендуется, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

**Удлинение P-Q интервала**

Атазанавир может удлинять P-Q интервал у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атрио-вентрикулярная блокада I или II и III степени). Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Реатаз® с препаратами, удлиняющими P-Q интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил).

**Удлинение Q-T интервала**

Отмечались случаи удлинения Q-T интервала у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атрио-вентрикулярная блокада I или II и III степени или блокада пучка Гиса) и назначать препарат только, если потенциальная польза превышает возможный риск от применения атазанавира. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Реатаз® с препаратами, удлиняющими Q-T интервал (например, кларитромицин, салметерол), а также у пациентов с существующими факторами риска, такими как брадикардия, врожденное удлинение интервала Q-T, нарушения электролитного балланса.

**Сыпь**

Макулопапулезная сыпь, обычно от легкой до средней степени, может наблюдаться в течение первых 3 недель от начала терапии препаратом Реатаз®. У большинства пациентов сыпь исчезает в течение 2 недель при продолжении терапии.

Пациенты должны быть предупреждены о возможных симптомах равития сыпи. Возможные кожные реакции следует тщательно мониторировать. Применение препарата должно быть прекращено при развитии тяжелой степени сыпи.

Могут отмечаться также синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема и лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

**Нефролитиаз и холелитиаз**

В ходе пострегистрационные исследований по безопасности применения препарата Реатаз® у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи нефролитиаза и/или холелитиаза. Некоторым пациентам потребовалась госпитализация для проведения необходимой терапии, у

некоторых пациентов наблюдались осложнения. При наличии симптомов нефролитиаза и/или холелитиаза следует временно прервать терапию или полностью прекратить прием препарата.

**Одновременный прием глюкокортикостероидов**

При необходимости приема глюкокортикостероидов рекомендуется прием препаратов, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (беклометазон).

**Одновременный прием невирапина, эфавиренза, вориконазола**

**Невирапин**, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется.

Комбинированная терапия препаратами Реатаз® и **эфавиренз** приводит к уменьшению эффекта препарата Реатаз®, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии. При этом Реатаз® 400 мг и ритонавир 100 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз – натощак, перед сном.

Совместное применение **вориконазола** (200 мг 2 раза в день) с комбинацией Реатаз®/ритонавир у пациентов с как минимум одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в плазме крови. Совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией Реатаз®/ритонавир у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови. Совместное применение вориконазола и комбинации Реатаз®/ритонавир рекомендуется только в тех случаях, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При применении такой комбинированной терапии необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов вориконазола, а также эффективности вориконазола и атазанавира, которые могут снижаться.

**Пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока)**

Концентрация атазанавира может снижаться при увеличении значения pH желудочного сока, независимо от причин, вызвавших это увеличение.

**Остеонекроз**

В редких случаях при применении комбинированной антиретровирусной терапии в течение длительного периода времени отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска (высокая масса тела, употребление алкоголя, сопутствующее применение

кортикостероидов). При появлении у пациента болезненности в суставах или затруднениях при движении следует учитывать возможность развития остеонекроза.

**Дети**

Отсутствуют рекомендации по режиму дозирования препарата Реатаз® у детей младше 6 лет. Профиль безопасности препарата Реатаз® у детей 6 лет и старше сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Специальных исследований по изучению влияния препарата Реатаз® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

Случаи головокружения были отмечены во время лечения препаратом Реатаз®.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

**Капсулы 150 мг, 200 мг.**

По 6 капсул в блистер Al/Al. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

**СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре от 15 до 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

**ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*345, Park Avenue, New York, New York, USA*

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA*

**ФАСОВЩИК (Первичная упаковка), УПАКОВЩИК (Вторичная упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

*Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy*

*Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy*

**Претензии потребителей направлять по адресу**

ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия

105064, Москва, ул. Земляной вал, д.9.

Тел. +7 (495) 755-92-67, факс +7 (495) 755-92-62

*Или (информация указывается только при упаковке на предприятии ЗАО «ОРТАТ»):*

**ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*345, Park Avenue, New York, New York, USA*

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620 USA*

**ФАСОВЩИК (Первичная упаковка)**

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

*Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy*

*Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy*

**УПАКОВЩИК (Вторичная упаковка),**

**ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

ЗАО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр-н Харитоново,

тел./факс +7 (4942) 650-806

**ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ**

ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия

105064, Москва, ул. Земляной вал, д. 9,

Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

Представитель компании

Менеджер отдела регистрации и качества

ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Н.А. Кузнецова

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ * Г.Р. № 36661 * ИНН 7705022542 * МОСКВА *

Отдел регистрации и качества

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛС-000029-250116

СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью

_____ листа(ов).

**Менеджер отдела регистрации и качества**

_____ **Н.А. Кузнецова**

(подпись)

М.П.

«25» 12 20 15 года

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ Г.Р. № 33651 МОСКВА ИНН 7705022542

Отдел регистрации и качества