

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky  
Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky  
Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 150mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 150 mg (jako atazanaviri sulfas).

### 200mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 200 mg (jako atazanaviri sulfas).

### 300mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas).

### Pomocné látky se známým účinkem

#### 150mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje 84 mg monohydrátu laktózy.

#### 200mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy.

#### 300mg tobolky

Jedna tobolka obsahuje 168 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

### 150mg tobolky

Atazanavir Mylan 150 mg tobolky jsou zelenomodré a modré neprůhledné tvrdé želatinové tobolky naplněné bílým až světle žlutým práškem a přibližně 19,3 mm dlouhé. Na víčku a těle tobolky je umístěn v ose černý potisk MYLAN nad AR150.

### 200mg tobolky

Atazanavir Mylan 200 mg tobolky jsou modré a zelenomodré neprůhledné tvrdé želatinové tobolky naplněné bílým až světle žlutým práškem a přibližně 21,4 mm dlouhé. Na víčku a těle tobolky je umístěn s černý potisk MYLAN nad AR200.

### 300mg tobolky

Atazanavir Mylan 300 mg tobolky jsou červené a zelenomodré neprůhledné tvrdé želatinové tobolky naplněné bílým až světle žlutým práškem a přibližně 23,5 mm dlouhé. Na víčku a těle tobolky je umístěn v ose černý potisk MYLAN nad AR300.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Atazanavir Mylan podávaný společně s nízkou dávkou ritonaviru je určen k léčbě infekce HIV-1 u dospělých a dětských pacientů ve věku 6 let a starších v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky (viz bod 4.2).

Na základě dostupných virologických a klinických údajů u pacientů se neočekává přínos u dospělých pacientů s výskytem kmenů rezistentních na více inhibitorů proteáz ( $\geq 4$  PI mutací).

Volba léku Atazanavir Mylan u již léčených dospělých a dětských pacientů má záviset na individuální virové rezistenci a pacientově předchozí léčbě (viz body 4.4 a 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Terapie má být zahájena lékařem majícím zkušenosti s léčbou HIV infekce.

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená dávka atazanaviru je 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Ritonavir se užívá proto, že pozitivně ovlivňuje farmakokinetiku atazanaviru (viz body 4.5 a 5.1). (Také viz bod 4.4 Vysazení ritonaviru v případě striktně daných podmínek).

*Pediatrickí pacienti (ve věku 6 let až do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg):* Dávka atazanaviru tobolky se u dětských pacientů stanoví dle tělesné hmotnosti, jak ukazuje Tabulka 1, a nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé. Atazanavir Mylan tobolky je nezbytné užívat s ritonavirem a musí se užívat s jídlem.

<b>Tabulka 1: Dávka u dětských pacientů (6 let až do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg) přípravku Atazanavir Mylan tobolky s ritonavirem</b>		
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka přípravku Atazanavir Mylan jednou denně</b>	<b>Dávka ritonaviru<sup>a</sup> jednou denně</b>
15 až méně než 35	200 mg	100 mg
alespoň 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir tobolky, tablety nebo perorální roztok.

*Pediatrickí pacienti (minimálně 3 měsíce věku a hmotností nejméně 5 kg):* Pro pediatrické pacienty minimálně 3 měsíce věku a hmotnosti nejméně 5 kg jsou k dispozici jiné lékové formy jiného léčivého přípravku (viz příslušný souhrn údajů o přípravku pro jiné lékové formy). Doporučuje se přechod z jiné lékové formy na tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Při přechodu na jinou formu podávání může být potřebná změna v dávkování. Prostudujte tabulku dávkování pro konkrétní typ složení (viz odpovídající souhrn údajů o přípravku).

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování. Atazanavir Mylan s ritonavirem se nedoporučuje u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Podávání atazanaviru s ritonavirem nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno. Přípravek Atazanavir Mylan s ritonavirem vyžaduje u pacientů s lehkou jaterní poruchou opatrnost. Atazanavir Mylan s ritonavirem se nesmí podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

V případě vysazení ritonaviru z počátečního doporučeného ritonavirem posíleného režimu (viz bod 4.4), může být nepotencovaný atazanavir podáván pacientům s lehkou poruchou funkce jater v dávce 400 mg jednou denně a pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater, avšak se sníženou dávkou na 300 mg jednou denně podávanou spolu s jídlem (viz bod 5.2). Nepotencovaný atazanavir nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

## Těhotenství a poporodní období

### *Během druhého a třetího trimestru těhotenství*

Atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg nemusí vždy zajistit dostatečnou expozici atazanaviru, zejména pokud aktivita atazanaviru nebo celého léčebného režimu může být problematická z důvodu rezistence na přípravek. Protože jsou dostupné pouze omezené údaje a z důvodu variability mezi těhotnými pacientkami, je možné zvážit monitorování léčby, aby byla zajištěna adekvátní expozice.

Riziko dalšího snížení expozice atazanaviru lze očekávat, pokud se atazanavir podává s léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují jeho expozici (např. tenofovir-disoproxil nebo antagonisté H<sub>2</sub> receptoru).

- Jestliže je třeba podat tenofovir-disoproxil nebo antagonistu H<sub>2</sub>-receptoru, lze zvážit zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg s ritonavirem 100 mg společně s monitorováním léčby (viz body 4.6 a 5.2).
- Užívání atazanaviru s ritonavirem u těhotných pacientek, které užívají jak tenofovir-disoproxil, tak antagonistu H<sub>2</sub>-receptoru, se nedoporučuje.

(Viz bod 4.4 Vysazení ritonaviru v případě striktně daných podmínek)

### *Poporodní období*

Po případném snížení expozice atazanaviru ve druhém a třetím trimestru mohou být expozice atazanaviru během prvních dvou měsíců po porodu zvýšeny (viz bod 5.2). Proto mají být pacientky po porodu pečlivě sledovány kvůli nežádoucím účinkům.

Během této doby mají pacientky po porodu pokračovat ve stejném doporučeném dávkování, které platí pro netěhotné pacientky, včetně těch, které souběžně užívají léčivé přípravky známé svým vlivem na expozici atazanaviru (viz bod 4.5).

### *Pediatričtí pacienti (méně než 3 měsíce věku)*

Atazanavir Mylan se nemá z bezpečnostních důvodů podávat dětem mladším než 3 měsíce, zejména vzhledem k potenciálnímu riziku kernikteru.

## Způsob podání

Perorální podání. Tobolky se polykají celé.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Atazanavir Mylan je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Atazanavir Mylan s ritonavirem je kontraindikován u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Souběžné podávání přípravku se simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.5).

Kombinace s rifampicinem (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku s inhibítorem PDE5 sildenafilem, pokud se užívá pouze k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) (viz bod 4.5). Souběžné podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce viz bod 4.4 a 4.5.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty izoformy CYP3A4 cytochromu P450, a které mají úzkou terapeutickou šíři (jako např. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, chinidin, bepridil, triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění týkající se parenterálně podávaného midazolamu viz bod 4.5) a námelové alkaloidy, zejména ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Souběžné podávání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky vyhodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinemie), a proto se nedoporučuje. Pouze je-li atazanavir s ritonavirem podáván spolu s efavirenzem, je možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. Tato situace si vyžaduje pečlivé klinické monitorování (viz Interakce s jinými léčivými přípravky níže).

##### Pacienti se zdravotními potížemi

###### *Porucha funkce jater*

Atazanavir se primárně metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater byly pozorovány jeho zvýšené koncentrace v plazmě (viz body 4.2 a 4.3). Bezpečnost a účinnost atazanaviru nebyla u pacientů s výrazným primárním postižením jater stanovena. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C, léčení kombinací antiretrovirových přípravků, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích účinků postihujících játra. V případě souběžně probíhající antivirové léčby hepatitidy B nebo C, přečtěte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léky (viz bod 4.8).

U pacientů s preexistující jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je po dobu kombinované antiretrovirové terapie četnost funkčních jaterních abnormalit zvýšena, a proto mají být monitorováni podle zásad správné klinické praxe. Objeví-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Avšak u pacientů na hemodialýze se podávání přípravku Atazanavir Mylan nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### *Prodloužení QT intervalu*

V klinických studiích s atazanavirem bylo pozorováno, na velikosti dávky závislé, asymptomatické prodloužení PR intervalu. Pozornost vyžaduje užití léků, o nichž je známo, že mohou prodloužení PR vyvolat. Podávání přípravku Atazanavir Mylan pacientům s preexistujícími převodními poruchami (atrioventrikulární blok II. a vyššího stupně nebo blok raménka) vyžaduje zvýšenou opatrnost a je možné jen za předpokladu, že prospěch převažuje možné riziko (viz bod 5.1). Zvláštní pozornost má být věnována pacientům, kterým je přípravek Atazanavir Mylan předepisován spolu s léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval a/nebo pacientům s preexistujícími rizikovými faktory (bradykardie, vrozený dlouhý QT interval, nerovnováha elektrolytů), (viz body 4.8 a 5.3).

### *Pacienti s hemofilií*

U pacientů s hemofilií typu A a B, léčenými inhibitory proteázy, byly zaznamenány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byl podán navíc faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů léčba inhibitory proteáz pokračovala nebo byla po přerušení znovu nasazena. Předpokládá se kauzální vztah, ačkoliv mechanismus vzniku nebyl osvětlen. Hemofilici proto mají být na možnost zvýšeného krvácení upozorněni.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích bylo prokázáno, že atazanavir (s nebo bez ritonaviru) vyvolává dyslipidemii nižšího rozsahu než komparátory.

### Hyperbilirubinemie

U pacientů léčených atazanavirem se objevily případy reverzibilního zvýšení nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu, souvisejícího s inhibicí UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) (viz bod 4.8). Je-li u pacientů, kteří dostávají přípravek Atazanavir Mylan, zvýšení bilirubinu provázeno zvýšením jaterních aminotransferáz, je nutné posoudit, zda to nemá jiný etiologický původ. Pokud projevy ikteru nebo ikteru sklér jsou pro pacienta nepřijatelné, je možné zvážit alternativní antiretrovirovou léčbu místo podávání přípravku Atazanavir Mylan. Snížení dávky atazanaviru se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě terapeutického efektu a rozvoji rezistence.

Indinavir je rovněž spojován s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií, díky inhibici UGT. Kombinace atazanaviru a indinaviru nebyly zkoumány a souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Vysazení ritonaviru pouze za striktně daných podmínek

Doporučenou standardní léčbou je atazanavir posílený ritonavirem při zajištění optimálních farmakokinetických parametrů a úrovně virologické suprese.

Vysazení ritonaviru z tohoto potencovaného režimu atazanaviru se nedoporučuje, ale může být zváženo u dospělých pacientů, kteří užívají dávku 400 mg jednou denně s jídlem, avšak pouze za těchto kombinovaných striktně daných podmínek:

- absence předchozího virologického selhání
- nedetekovatelná virová nálož v průběhu posledních 6 měsíců v rámci stávajícího režimu
- virové kmeny bez mutací asociovaných s rezistencí na HIV (RAMs) do stávajícího režimu.

Atazanavir podávaný bez ritonaviru se nemá podávat pacientům léčeným v režimu obsahujícím tenofovir-disoproxil jako hlavní složku a s jinými současně podávanými léky, které snižují biologickou dostupnost atazanaviru (viz bod 4.5 V případě vysazení ritonaviru z doporučeného posíleného režimu atazanaviru), nebo v případě, že je dodržování takového režimu vnímáno jako rizikové.

Atazanavir podávaný bez ritonaviru se nemá používat u těhotných vzhledem k riziku suboptimální expozice, zvláště se zřetelem na infekci matky a jejího přenosu na plod.

### Cholelitiáza

U pacientů léčených atazanavirem byla hlášena cholelitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. Pokud se objeví známky nebo příznaky cholelitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

### Chronické onemocnění ledvin

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofoviru disoproxilu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

### Nefrolitiáza

U pacientů léčených atazanavirem byla hlášena nefrolitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. V některých případech byla nefrolitiáza spojena s akutním renálním selháním nebo s renální insuficiencí. Pokud se objeví známky nebo příznaky nefrolitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Vyrážka a s ní spojené syndromy

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie atazanavirem.

Při používání atazanaviru byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS). Pacienti mají být seznámeni s těmito známkami a příznaky a kožní reakce se musejí pečlivě monitorovat. Léčba atazanavirem se musí ukončit, pokud se objeví závažné formy vyrážky.

Nejlepšími způsoby, jak zvládnout tyto účinky, jsou včasná diagnóza a okamžité přerušení léčby kterýmkoliv podezřelým přípravkem. Pokud se u pacienta rozvine syndrom SJS nebo DRESS spojený s užíváním atazanaviru, nesmí být léčba atazanavirem znovu zahájena.

### Interakce s jinými léky

Podávání kombinace přípravku Atazanavir Mylan s atorvastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Atazanavir Mylan s nevirapinem nebo efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pokud situace vyžaduje souběžné podávání přípravku Atazanavir Mylan s NNRTI, lze zvážit kombinaci s efavirenzem a zvýšení dávky přípravku Atazanavir Mylan na 400 mg a dávky ritonaviru na 200 mg, za pečlivého klinického monitorování.

Atazanavir je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání přípravku Atazanavir Mylan Z a léků stimulujících CYP3A4 se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě poruch erekce: obzvláštní pozornosti je zapotřebí, pokud jsou inhibitory PDE5 (sildenafil, tadalafil nebo vardenafil) předepsány k léčbě poruch erekce u pacientů užívajících Atazanavir Mylan. Při souběžném podávání přípravku Atazanavir Mylan s těmito léčivými přípravky lze očekávat značné zvýšení jejich koncentrací, což může být spojeno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, zrakové změny a priapismus (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku Atazanavir Mylan s ritonavirem se nedoporučuje, pokud zhodnocení přínosu a rizika neopravňuje použití vorikonazolu .

U většiny pacientů lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Atazanavir Mylan a ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Souběžné užívání salmeterolu a přípravku Atazanavir Mylan může způsobit zvýšení kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem. Souběžné podávání salmeterolu a přípravku Atazanavir Mylan se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Absorpce atazanaviru může být snížena v situacích, kdy je zvýšeno pH žaludku, a to bez ohledu na příčinu.

Souběžné podávání přípravku Atazanavir Mylan s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Jestliže je kombinace přípravku Atazanavir Mylan s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování v kombinaci se zvýšením dávky přípravku Atazanavir Mylan na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s 20 mg omeprazolu nemají být překročeny.



Souběžné podávání atazanaviru další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebo norethisteronu nebylo studováno, a proto je třeba se toho vyvarovat (viz bod 4.5).

### Pediatrická populace

#### *Bezpečnost*

Asymptomatické prodloužení PR intervalu bylo častější u pediatrických pacientů než u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první a druhý stupeň AV bloku (viz bod 4.8). Opatrnosti je třeba při užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že mohou způsobit prodloužení PR. U dětských pacientů s již existujícími problémy převodu (druhý nebo vyšší stupeň atrioventrikulárního bloku nebo komplexní blokády Tawarova raménka) se má Atazanavir Mylan užívat s opatrností a pouze tehdy, pokud prospěch převáží riziko. Na základě přítomnosti klinických nálezů (např. bradykardie) se doporučuje monitorovat srdeční funkci.

#### *Účinnost*

Atazanavir/ritonavir není účinný u virových kmenů nesoucích mnohočetné mutace pro rezistenci.

### Pomocné látky

#### *Laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, úplnou deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Je-li atazanavir podáván souběžně s ritonavirem, je profil ritonaviru určující pro metabolické lékové interakce, protože ritonavir je silnější inhibitor CYP3A4 než atazanavir. Před začátkem léčby přípravkem Atazanavir Mylan s ritonavirem je nutné prostudovat souhrn údajů o přípravku pro ritonavir.

Atazanavir se metabolizuje v játrech prostřednictvím CYP3A4. Tím CYP3A4 inhibuje. Proto je kontraindikováno podávání přípravku Atazanavir Mylan s léky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil, triazolam, perorálně podávaný midazolam a námelové alkaloidy, hlavně ergotamin a dihydroergotamin (viz bod 4.3).

Souběžné podávání atazanaviru s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C) je kontraindikováno z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a elbasviru a možného zvýšeného rizika zvýšení hladin ALT spojených se zvýšenými koncentracemi grazopreviru (viz bod 4.3).

### Jiné interakce

V následující tabulce jsou uvedeny interakce atazanaviru s jinými léčivými přípravky (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, žádná změna jako “↔”). Pokud je dostupný, je 90% interval spolehlivosti (CI) uveden v kulatých závorkách. Není-li uvedeno jinak, byly studie uvedené v Tabulce 2 prováděny na zdravých subjektech. Je důležité zmínit, že mnoho studií bylo provedeno s nebudovaným atazanavirem, který není doporučeným režimem pro atazanavir (viz bod 4.4). Je-li vysazení ritonaviru lékařsky odůvodněné striktně danými podmínkami (viz bod 4.4), zvláštní pozornost se má věnovat interakcím atazanaviru, které se mohou lišit vzhledem k nepřítomnosti ritonaviru (viz informace v tabulce č. 2).

**Tabulka 2: Interakce atazanaviru s jinými léčivými přípravky**

<b>Léčivé přípravky podle terapeutické indikace</b>	<b>Interakce</b>	<b>Doporučení při souběžném podávání</b>
---	------------------	--

<b>ANTIVIROTIKA PROTI-HCV</b>		
<p><b>Grazoprevir 200 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑ 43% (↑ 30% ↑ 57%)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↑ 12% (↑ 1% ↑ 24%)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 23% (↑ 13% ↑ 134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑ 958% (↑ 678% ↑ 1339%)</p> <p>Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑ 524% (↑ 342% ↑ 781%)</p> <p>Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑ 1064% (↑ 696% ↑ 1602%)</p> <p>Koncentrace grazopreviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem značně zvýšeny.</p>	<p>Souběžné podávání atazanaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno kvůli signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a souvisejícímu potenciálnímu zvýšenému riziku zvýšení hladin ALT (viz bod 4.3).</p>
<p><b>Elbasvir 50 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑ 7% (↑ 2% ↑ 17%)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↑ 2% (↓ 4% ↑ 8%)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 15% (↑ 2% ↑ 29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑ 376% (↑ 307% ↑ 456%)</p> <p>Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑ 315% (↑ 246% ↑ 397%)</p> <p>Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑ 545% (↑ 451% ↑ 654%)</p> <p>Koncentrace elbasviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšeny.</p>	
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<p><i>Inhibitory proteázy:</i> Souběžné podávání atazanaviru s ritonavirem a jinými proteázovými inhibitory nebylo studováno, ale dá se očekávat, že zvyšuje expozici vůči jiným inhibitorům proteázy. Tudiž se takové souběžné podávání nedoporučuje.</p>		

<p><b>Ritonavir 100 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg 1x denně).</p> <p>Studie provedeny u pacientů infikovaných HIV.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* V kombinované analýze, atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg (n=33) byl srovnáván s atazanavirem 400 mg bez ritonaviru (n=28). Mechanismus interakce mezi atazanavirem a ritonavirem je inhibice CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg 1x denně se používá k potenciaci (jako "booster") farmakokinetiky atazanaviru.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Účinek indinaviru je spojený s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UGT.</p>	<p>Souběžné podávání atazanaviru a indinaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p>
<p><i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)</i></p>		
<p><b>Lamivudin 150 mg 2x denně + zidovudin 300 mg 2x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně)</p>	<p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace lamivudinu a zidovudinu.</p>	<p>Na základě těchto údajů a také proto, že u ritonaviru se nepředpokládá signifikantní vliv na farmakokinetiku NRTIs, by souběžné podávání atazanaviru s těmito přípravky nemělo významně změnit expozici souběžně podávaných léčivých přípravků.</p>
<p><b>Abakavir</b></p>	<p>Nepředpokládá se, že by souběžné podávání abakaviru a atazanaviru signifikantně měnilo expozici abakaviru.</p>	
<p><b>Didanosin (pufrované tablety) 200 mg/stavudin 40 mg, oba v jednorázové dávce</b> (atazanavir 400 mg jednorázová dávka)</p>	<p>Atazanavir, současné podání s ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>atazanavir, podaný 1 hod. po ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Koncentrace atazanaviru byly velmi sníženy, když byl podáván souběžně s didanosinem (pufrované tablety) a stavudinem. Mechanismem interakce je snížená rozpustnost atazanaviru při zvýšeném pH vzhledem k přítomnosti antiaacidních látek v pufrovaných tabletách didanosinu. Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace didanosinu a stavudinu.</p>	<p>Didanosin má být podán nalačno 2 hodiny po podání atazanaviru, který se podává s jídlem. Nečekává se, že by souběžné podávání stavudinu s atazanavirem signifikantně měnilo expozici stavudinu.</p>

<p><b>Didanosin (gastrorezistentní potahované tablety) 400 mg jednorázová dávka</b> (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p>	<p>Didanosin (s jídlem) Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru, když byl podáván s gastrorezistentním didanosinem, ale podání s jídlem snížilo koncentrace didanosinu.</p>	
<p><b>Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).</p> <p>300 mg tenofovir-disoproxil fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu.</p> <p>Studie prováděná u pacientů infikovaných HIV</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>*V kombinované analýze z několika klinických studií, atazanavir/ritonavir 300/100 mg podávány souběžně s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg (n=39) byl srovnáván s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg (n=33).</p> <p>Účinnost atazanaviru /ritonaviru v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem u již dříve léčených pacientů byla demonstrována v klinické studii 045 a u dosud neléčených pacientů v klinické studii 138 (viz body 4.8 a 5.1). Mechanismus interakce mezi atazanavirem a tenofovir-disoproxil-fumarátem není známý.</p>	<p>Při souběžném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem, se doporučuje podávat atazanavir v dávce 300 mg společně s ritonavirem v dávce 100 mg a tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg (vše v jediné dávce s jídlem).</p>
<p><b>Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p> <p>300 mg tenofovir-disoproxil fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu.</p>	<p>Tenofovir-disoproxil-fumarát AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-disoproxil-fumarát C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-disoproxil-fumarát C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Pacienti mají být pečlivě monitorováni pro nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxil-fumarátem, včetně renálních poruch.</p>
<p><i>Nenukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)</i></p>		
<p><b>Efavirenz 600 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p>	<p>Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Souběžné podávání efavirenzu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p>

<p><b>Efavirenz 600 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 200 mg 1x denně)</p>	<p>Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * v porovnání s kombinací atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně večer bez efavirenu. Tento pokles v C<sub>min</sub> atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce efavirenz/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4. ** na základě historického porovnání</p>	
<p><b>Nevirapin 200 mg 2x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).</p> <p>Studie provedená u pacientů infikovaných HIV</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* v porovnání s kombinací atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg bez nevirapinu. Tento pokles v C<sub>min</sub> atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce nevirapin/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4.</p>	<p>Souběžné podávání nevirapinu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p>
<p><i>Inhibitory integrázy</i></p>		
<p><b>Raltegravir 400 mg 2x denně</b> (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C<sub>max</sub> ↑24% Raltegravir C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Mechanismus spočívá v inhibici UGT1A1.</p>	<p>Úprava dávky raltegraviru není potřebná.</p>
<p><i>Inhibitory proteázy HCV</i></p>		

<p><b>Boceprevir 800 mg 3x denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C<sub>max</sub> ↔7% boceprevir C<sub>min</sub> ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 25% atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 27% ritonavir C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>Souběžné podávání atazanaviru/ritonaviru s boceprevirem vede k nižší expozici atazanaviru, což může být spojeno se sníženou účinností a ztrátou kontroly HIV. Pokud je to nutné, lze takové souběžné podávání zvážit případ od případu u pacientů se sníženou virovou náloží a s HIV kmenem, u kterého není žádné podezření na rezistenci k HIV léčebnému režimu. Zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HIV je pak na místě.</p>
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<p><b>Klarithromycin 500 mg 2x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně)</p>	<p>Klarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klarithromycin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Klarithromycin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klarithromycin 14-OH klarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klarithromycin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klarithromycin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Snížení dávky klarithromycinu může vést k subterapeutickým koncentracím 14-OH klarithromycinu. Mechanismus interakce klarithromycin/atazanavir spočívá v inhibici CYP3A4.</p>	<p>Nelze dát žádná doporučení týkající se redukce dávky; je proto třeba opatrnosti při souběžném podávání atazanaviru a klarithromycinu.</p>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<p><b>Ketokonazol 200 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně)</p>	<p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru.</p>	<p>Ketokonazol a itrakonazol mohou být použity s opatrností s atazanavirem a ritonavirem, vysoké dávky ketokonazolu a</p>
<p><b>Itrakonazol</b></p>	<p>Itrakonazol, stejně jako ketokonazol, je silným inhibitorem stejně jako substrátem CYP3A4.</p>	

	Na základě dat získaných s jinými potencionálními PI a ketokonazolem, kdy hodnota AUC ketokonazolu vykazala 3násobné zvýšení, se předpokládá, že atazanavir/ritonavir bude zvyšovat koncentrace ketokonazolu nebo itrakonazolu.	itrakonazolu (>200 mg/den) nejsou doporučeny.
<b>Vorikonazol 200 mg 2x denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)  Pacienti s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19	Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C <sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)  Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)  Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C <sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C <sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)  U většiny pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru.	Souběžné podávání vorikonazolu a atazanaviru s ritonavirem se nedoporučuje, ledaže by u pacienta zhodnocení poměru benefit/riziko odůvodnilo použití vorikonazolu (viz bod 4.4). Pokud je vyžadována léčba vorikonazolem, má být pokud možno provedeno vyšetření CYP2C19 genotypu pacienta.  Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučují se tedy podle CYP2C19 genotypu následující přístupy:  - u pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na možnou sníženou účinnost jak vorikonazolu (klinické příznaky), tak atazanaviru (virologická odpověď).  - u pacientů bez funkční alely CYP2C19 se doporučuje pečlivé sledování klinické i laboratorní sledování možných nežádoucích účinků souvisejících s vorikonazolem.  Pokud není vyšetření genotypu možné, je třeba provádět kompletní sledování bezpečnosti a účinnosti.
<b>Vorikonazol 50 mg 2x denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)  Pacienti bez funkční alely CYP2C19	Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C <sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1,020%)  Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)  Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C <sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)  U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu.	
<b>Flukonazol 200 mg 1x denně</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg 1x denně)	Koncentrace atazanaviru a flukonazolu nebyly významně modifikovány, když byl atazanavir/ritonavir podáván souběžně s flukonazolem.	Není potřebná žádná úprava dávky při podání flukonazolu a atazanaviru.
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY</b>		

<p><b>Rifabutin 150 mg dvakrát týdně</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** v porovnání se samotným rifabutinem v dávce 150 mg jednou denně. Hodnota AUC celkového rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>V předchozích studiích nebyla farmakokinetika atazanaviru rifabutinem pozměněna.</p>	<p>Když je rifabutin podáván s atazanavirem, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Kvůli očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je potřebné zvýšené monitorování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně ve stanovené dny se doporučuje u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg 3 x týdně. Musí se pamatovat na to, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zabezpečit optimální expozici rifabutinu, a může tak vést k riziku rezistence na rifamycin a k selhání léčby. Dávku atazanaviru není třeba upravovat.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>Rifampicin je silný induktor CYP3A4, který způsobuje 72% snížení hodnoty AUC atazanaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky atazanaviru nebo jiných inbibitorů proteázy s ritonavirem se zjistila vysoká četnost jaterních nežádoucích účinků.</p>	<p>Kombinace rifampicinu a atazanaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).</p>
<p><b>ANTIPSYCHOTIKA</b></p>		
<p><b>Kvetiapin</b></p>	<p>Vzhledem k inhibici CYP3A4 atazanavirem lze očekávat zvýšené koncentrace kvetiapinu.</p>	<p>Souběžné podávání kvetiapinu s atazanavirem je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s kvetiapinem. Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu mohou vést ke komatu (viz bod 4.3).</p>
<p><b>Lurasidon</b></p>	<p>Předpokládá se, že atazanavir zvýší plazmatické hladiny lurasidonu v důsledku inhibice CYP3A4.</p>	<p>Souběžné podávání lurasidonu s atazanavirem je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s lurasidonem (viz bod 4.3).</p>
<p><b>LÉČIVA SNIŽUJÍCÍ KYSELOST</b></p>		
<p><i>Antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů</i></p>		
<p><b>Bez tenofoviru</b></p>		
<p>Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV</p>	<p><b>U pacientů, kteří neužívají tenofovir</b>, se má atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg podávat s antagonisty H<sub>2</sub>-</p>	
<p><b>Famotidin 20 mg 2x denně</b></p>	<p>Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)</p>	



<b>Famotidin 40 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	receptorů nepřevyšujícími dávkou odpovídající 20 mg famotidinu 2x denně. Jestliže je zapotřebí vyšší dávka antagonistů H <sub>2</sub> -receptorů (např. 40 mg famotidine 2x denně nebo ekvivalent), lze zvážit zvýšení dávky atazanaviru/ritonaviru ze 300/100 mg na 400/100 mg.
Atazanavir/ritonavir ve zvýšené dávce 400/100 mg 1x denně u zdravých dobrovolníků.		
<b>Famotidin 40 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>S tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg 1x denně (equivalent 245 mg tenofovir-disoproxilu)</b>		
Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV		<b>U pacientů, kteří užívají tenofovir-disoproxil-fumarát,</b> pokud se podává souběžně atazanavir a ritonavir s tenofovir-disoproxil-fumarátem a antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů, doporučuje se zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg spolu se 100 mg ritonaviru. Ekvivalent dávky 40 mg famotidinu dvakrát denně nesmí být překročen.
<b>Famotidin 20 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidin 40 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* * Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Atazanavir/ritonavir ve zvýšené dávce 400/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV		
<b>Famotidin 20 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidin 40 mg 2x denně</b>	Atazanavir AUC □2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> □5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> □1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* v porovnání s atazanavirem 300 mg jednou denně a ritonavirem 100 mg jednou denně a s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg jako jednorázovou dávkou s jídlem. V porovnání s atazanavirem 300 mg a ritonavirem 100 mg <i>bez tenofovir-disoproxil-fumarátu</i> , předpokládá se, že koncentrace atazanaviru se navíc sníží asi o 20%.  Mechanismus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intragastrické pH je vyšší v důsledku působení H <sub>2</sub> -blokátorů.	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		

<b>Omeprazol 40 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)	Atazanavir (dopoledne): 2 hodiny po omeprazolu Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)	Souběžné podávání atazanaviru s ritonavirem a inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Pokud je kombinace shledána nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s dávkou omeprazolu 20 mg nemají být překročeny (viz bod 4.4).
<b>Omeprazol 20 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)	Atazanavir (dopoledne): 1 hodinu po omeprazolu Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%)*  * ve srovnání s atazanavirem 300 mg 1x denně a ritonavirem 100 mg 1x denně. Snížení hodnot AUC, C <sub>max</sub> a C <sub>min</sub> nebylo zmírněno, když byla zvýšená dávka atazanavir/ritonavir (400/100 mg jednou denně) časově oddělena od omeprazolu o 12 hodin. Ačkoliv to nebylo studováno, podobné výsledky se dají očekávat u jiných inhibitorů protonové pumpy. Tento pokles v expozici atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. Mechanismus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intragastrické pH je zvýšeno působením inhibitorů protonové pumpy.	
<i>Antacida</i>		
<b>Antacida a pufrované léčivé přípravky</b>	Snížené plazmatické koncentrace atazanaviru mohou být důsledkem zvýšeného pH v žaludku, pokud se antacida, včetně pufrovaných léčivých přípravků, podávají s atazanavirem.	Atazanavir se má podávat 2 hodiny před nebo 1 hodinu po podání antacid nebo pufrovaných léčivých přípravků.
<b>ANTAGONISTÉ ALPHA 1-ADRENORECEPTORŮ</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Možnost zvýšených koncentrací alfuzosinu může způsobit hypotenzi. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem	Souběžné podávání alfuzosinu s atazanavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
<b>Warfarin</b>	Souběžné podávání atazanaviru může způsobit zvýšení nebo snížení koncentrací warfarinu.	V průběhu léčby atazanavirem se doporučuje pečlivé sledování International Normalised Ratio (INR), zejména při zahájení léčby.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		

<b>Karbamazepin</b>	Atazanavir může zvýšit hladiny karbamazepinu v plazmě v důsledku inhibice CYP3A4. Vzhledem k indukčnímu účinku karbamazepinu nelze vyloučit snížení expozice atazanaviru.	Karbamazepin v kombinaci s atazanavirem se musí užívat s opatrností. Pokud je třeba, doporučuje se monitorovat koncentrace karbamazepinu v séru a podle toho upravit dávku. Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta.
<b>Fenytoin, fenobarbital</b>	Ritonavir může snížit plazmatické hladiny fenytoinu a/nebo fenobarbitalu v důsledku indukce CYP2C9 a CYP2C19. Vzhledem k indukčnímu účinku fenytoinu/fenobarbitalu nelze vyloučit snížení expozice atazanaviru.	Fenobarbital a fenytoin v kombinaci s atazanavirem a ritonavirem je třeba užívat s opatrností.  Pokud se atazanavir s ritonavirem podává souběžně buď s fenytoinem nebo s fenobarbitalem, může být potřeba upravit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu.  Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta.
<b>Lamotrigin</b>	Souběžné podávání lamotriginu a atazanaviru s ritonavirem může snížit plazmatické koncentrace lamotriginu v důsledku indukce UGT1A4.	Lamotrigin v kombinaci s atazanavirem a ritonavirem se má užívat s opatrností.  Pokud je třeba, doporučuje se sledovat koncentrace lamotriginu a podle toho upravit dávku.
<b>CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA</b>		
<i>Cytostatika</i>		
<b>Irinotekan</b>	Atazanavir inhibuje UGT a může interferovat s metabolismem irinotekanu, což vede ke zvýšené toxicitě irinotekanu.	Pokud je atazanavir podáván souběžně s irinotekaniem, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům irinotekanu.
<i>Imunosupresiva</i>		
<b>Cyklosporin Takrolimus Sirolimus</b>	Koncentrace těchto imunosupresivních látek může být zvýšena, když jsou podávány souběžně s atazanavirem, a to v důsledku inhibice CYP3A4.	U těchto léčivých přípravků se doporučuje častější sledování jejich terapeutických koncentrací, dokud nedojde ke stabilizaci plazmatických hladin.
<b>KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY</b>		
<i>Antiarytmika</i>		

<b>Amiodaron</b> <b>Systémově podávaný lidokain</b> <b>Chinidin</b>	Koncentrace těchto antiarytmik mohou být zvýšeny při souběžném podávání s atazanavirem. Mechanismus interakce amiodaronu nebo systémově podávaného lidokainu s atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A. Chinidin má úzké terapeutické okno a je kontraindikován kvůli potenciální inhibici CYP3A atazanavirem.	Je potřeba opatrnosti a pokud je to možné, doporučuje se sledovat terapeutické koncentrace. Souběžné užívání chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Blokátory kalciových kanálů</i>		
<b>Bepidil</b>	Atazanavir se nemá užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno.	Souběžné podávání s bepidilem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg 1x denně</b> (atazanavir 400 mg 1x denně)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)          Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)          Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)          Desacetyl-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)          Desacetyl-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. Ve srovnání s podáním samotného atazanaviru došlo k prodloužení maximálního PR intervalu. Souběžné podávání diltiazemu a atazanaviru s ritonavirem nebylo studováno. Mechanismus interakce diltiazem/atazanavir spočívá v inhibici CYP3A4.</p>	Počáteční dávku diltiazemu se doporučuje snížit o 50 % s následnou titrací dle potřeby a monitorováním EKG.
<b>Verapamil</b>	Sérové koncentrace verapamilu mohou být zvýšeny při podávání atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4.	Opatrnost je potřebná při souběžném podávání verapamilu a atazanaviru.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		

<p><b>Intranazálně podávaný flutikason-propionát 50 µg 4x denně po dobu 7 dní</b> (ritonavir 100 mg tobolky 2x denně)</p>	<p>Plazmatické hladiny flutikason-propionátu se výrazně zvýšily, zatímco vlastní hladiny kortikosteroidu byly sníženy zhruba o 86 % (90% interval spolehlivosti 82-89 %). Výraznější účinky lze očekávat při inhalaci flutikason-propionátu. Systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali ritonavir a inhalovali, nebo jim byl intranazálně aplikován flutikason-propionát; toto se může vyskytnout i u jiných kortikosteroidů metabolizovaných cestou P450 3A, jako např. budesonid. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru jsou zatím neznámé. Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4.</p>	<p>Souběžné podávání atazanaviru s ritonavirem a těmito glukokortikoidy se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží rizika účinků systémových kortikoidů (viz bod 4.4). Má se zvážit snížení dávky glukokortikoidů spolu s pečlivým monitorováním lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem CYP3A4 (např. beklometason). Navíc v případě vysazení glukokortikoidů může být potřeba progresivního snižování dávky po delší dobu.</p>
<p><b>PORUCHY EREKCE</b></p>		
<p><i>Inhibitory PDE5</i></p>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil a vardenafil jsou metabolizovány CYP3A4. Souběžné podávání s atazanavirem může vést ke zvýšeným koncentracím inhibitorů PDE5 a ke zvýšení nežádoucích účinků PDE5 včetně hypotenze, změn zraku a priapismu. Mechanismus této interakce je inhibice CYP3A4.</p>	<p>Pacienty je třeba na tyto možné nežádoucí účinky upozornit, pokud užívají inhibitory PDE5 s atazanavirem pro erektilní dysfunkci (viz bod 4.4). Viz také část PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE v této tabulce ohledně dalších informací týkajících se souběžného podávání atazanaviru se sildenafilem.</p>
<p><b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b></p>		
<p><b>Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)</b></p>	<p>Souběžné užívání třezalky tečkované a atazanaviru může vést k výraznému snížení plazmatických hladin atazanaviru. Tento účinek může být způsoben indukci CYP3A4. Je zde riziko ztráty léčebného efektu a vzniku rezistence (viz bod 4.3).</p>	<p>Souběžné podávání atazanaviru s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou je kontraindikováno.</p>
<p><b>HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b></p>		

<p><b>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimát</b> (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimát AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimát C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimát C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Zatímco samostatným podáváním atazanaviru byla koncentrace ethinylestradiolu zvýšena díky jeho inhibičnímu efektu na UGT a CYP3A4, výsledným efektem podávání atazanaviru/ritonaviru bylo snížení hladin ethinylestradiolu díky indukčnímu efektu ritonaviru.</p> <p>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění compliance.</p>	<p>Pokud se perorální antikoncepce podává s atazanavirem/ritonavirem, doporučuje se, aby perorální antikoncepce obsahovala nejméně 30 µg ethinylestradiolu a aby byla pacientka upozorněna na přísné dodržování tohoto dávkovacího režimu. Souběžné podávání atazanaviru/ritonaviru a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, proto je třeba se tomu vyvarovat. Doporučuje se vhodná alternativní antikoncepční metoda.</p>
<p><b>Ethinylestradiol 35 µg + norethisteron</b> (atazanavir 400 mg 1 x denně)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Norethisteron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethisteron C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Norethisteron C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění compliance.</p>	
<p><b>HYPOLIPIDEMIKA</b></p>		
<p><i>Inhibitory reduktázy HMG-CoA</i></p>		
<p><b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b></p>	<p>Simvastatin a lovastatin jsou z hlediska jejich metabolismu vysoce závislé na CYP3A4 a souběžné podávání s atazanavirem může mít za následek zvýšení koncentrací.</p>	<p>Souběžné podávání simvastatinu nebo lovastatinu a atazanaviru je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).</p>

<b>Atorvastatin</b>	Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvýšit při podání atorvastatinu, který je také metabolizován CYP3A4.	Souběžné podávání atorvastatinu a atazanaviru se nedoporučuje. Pokud je užití atorvastatinu nezbytně nutné, lze při pečlivém sledování bezpečnosti podat nejnižší možnou dávku atorvastatinu (viz bod 4.4).
<b>Pravastatin Fluvastatin</b>	Ačkoli to nebylo sledováno, při souběžném podávání proteázových inhibitorů jsou možné zvýšené expozice pravastatinu nebo fluvastatinu. Pravastatin není metabolizován CYP3A4. Fluvastatin je částečně metabolizován CYP2C9.	Je nutné dbát zvýšené opatrnosti.
<b>INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ</b>		
<b>Salmeterol</b>	Souběžné podávání s atazanavirem může způsobit zvýšené koncentrace salmeterolu a zvýšit nežádoucí účinky spojené s používáním salmeterolu.  Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem	Souběžné podávání salmeterolu s atazanavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
<b>Buprenorfin 1x denně, stabilní udržovací dávka</b> (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfin C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑101%  Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 a UGT1A1. Koncentrace atazanaviru (souběžně podávaného s ritonavirem) nebyly významně ovlivněny.	Souběžné podávání s atazanavirem s ritonavirem si vyžaduje klinické monitorování kvůli sedaci a účinkům na kognitivní funkce. Může se zvážít úprava dávky buprenorfinu.
<b>Methadon, stabilní udržovací dávka</b> (atazanavir 400 mg 1x denně)	Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace methadonu. Vzhledem k tomu, že se prokázalo, že nízké dávky ritonaviru (100 mg dvakrát denně) nemají žádný signifikantní vliv na koncentrace methadonu, na základě těchto údajů se nepředpokládá žádná interakce, je-li methadon podáván souběžně s atazanavirem.	Není potřeba úprava dávky, je-li methadon podáván spolu s atazanavirem.
<b>PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		

<b>Sildenafil</b>	Souběžné podávání s atazanavirem může způsobit zvýšené koncentrace inhibitoru PDE5 a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním inhibitorů PDE5.  Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem.	Bezpečná a účinná dávka v kombinaci s atazanavirem nebyla pro sildenafil stanovena, pokud se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze. Sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikován (viz bod 4.3).
<b>SEDATIVA</b>		
<i>Benzodiazepiny</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam a triazolam se extenzivně metabolizují pomocí CYP3A4. Souběžné podávání s atazanavirem může vést k významnému zvýšení koncentrace těchto benzodiazepinů. Nebyly provedeny žádné studie interakce souběžného podávání atazanaviru a benzodiazepinů. Na základě údajů o jiných inhibitech CYP3A4 se předpokládá výrazně vyšší zvýšení koncentrací midazolamu, pokud je midazolam podáván perorálně. Údaje získané ze souběžného parenterálního podávání midazolamu a jiných proteázových inhibitorů naznačují možné 3-4násobné zvýšení plazmatických hladin midazolamu.	Souběžné podávání atazanaviru s triazolamem nebo s perorálně podávaným midazolamem je kontraindikováno (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání atazanaviru a parenterálně podávaného midazolamu je potřebná opatrnost. Pokud je atazanavir podáván souběžně s parenterálně podávaným midazolamem, má tomu tak být na jednotkách intenzivní péče nebo podobných odděleních, která umožňují pečlivé klinické monitorování a vhodný lékařský zásah v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit úprava dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jednorázová dávka midazolamu.

V případě vysazení ritonaviru z doporučeného režimu potencovaného atazanaviru (viz bod 4.4)

Platí stejná doporučení pro lékové interakce kromě následujících:

- nedoporučuje se souběžné podávání s tenofovirem, boceprevirem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, inhibitory protonové pumpy a buprenorfinem.
- nedoporučuje se souběžné podávání s famotidinem, ale pokud je třeba, má se atazanavir bez ritonaviru podávat vždy 2 hodiny po podání famotidinu nebo 12 hodin před jeho podáním. Jednotlivá dávka famotidinu nemá přesáhnout 20 mg a celková denní dávka famotidinu nemá přesáhnout 40 mg.
- je třeba zvážit, že
  - souběžné podávání vorikonazolu a atazanaviru bez ritonaviru může ovlivňovat koncentrace atazanaviru,
  - souběžné podávání flutikasonu a atazanaviru bez ritonaviru může zvýšit koncentraci flutikasonu ve srovnání s podáním flutikasonu samostatně,
  - pokud je souběžně podávána perorální hormonální antikoncepce s atazanavirem bez ritonaviru, doporučuje se, aby hormonální antikoncepce neobsahovala více než 30 µg ethinylestradiolu,
  - není nutná žádná úprava dávky lamotriginu.

Pediatrická populace

Interakce byly studovány pouze u dospělých.



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky atazanaviru. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Atazanavir Mylan s ritonavirem v těhotenství lze zvážit pouze tehdy, převyšuje-li předpokládaný prospěch potenciální riziko.

V klinické studii AI424-182 bylo podáváno 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru nebo 400 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem 41 těhotným ženám během druhého a třetího trimestru. U 6 žen z 20 (30 %) s kombinací atazanavir/ritonavir 300/100 mg a u 13 žen z 21 (62 %) s kombinací atazanavir/ritonavir 400/100 mg se vyskytla hyperbilirubinemie stupně 3-4. Ve studii AI424-182 nebyly pozorovány žádné případy laktátové acidózy.

Studie hodnotila 40 kojenců, kteří dostávali antiretrovirovou profylaktickou léčbu (která nezahrnovala atazanavir), a byli HIV-1 DNA negativní v době narození a/nebo během prvních 6 týdnů po porodu. U 3 kojenců z 20 (15 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací atazanavir/ritonavir 300/100 mg, a u 4 kojenců z 20 (20 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací atazanavir/ritonavir 400/100 mg, došlo ke zvýšení celkového bilirubinu (stupeň 3-4). Nic nenasvědčovalo výskytu patologického ikteru a 6 kojenců ze 40 v této studii podstoupilo maximálně 4denní fototerapii. Nebyly hlášeny žádné případy kernikteru u novorozenců.

Doporučené dávkování viz bod 4.2 a farmakokinetické údaje viz bod 5.2.

Není známo, zda podávání přípravku Atazanavir Mylan s ritonavirem těhotným ženám může zhoršit fyziologickou hyperbilirubinemii a vést až k jádrovému ikteru novorozenců a kojenců. V období před porodem je nutné zvážit častější sledování.

### Kojení

V mateřském mléce byla zjištěna přítomnost atazanaviru. Všeobecně platné pravidlo je: doporučit ženám infikovaným HIV své děti nekojit, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

### Fertilita

V neklinické studii zaměřené na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkanů pozměnil atazanavir cyklus hárání (estrus) bez vlivu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o tom, že v průběhu léčby, jejíž součástí je atazanavir, byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost atazanaviru v terapeutické kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byla sledována u 1 806 dospělých pacientů, kteří dostávali atazanavir 400 mg jednou denně (1 151 pacientů, medián trvání 52 týdnů a maximální doba trvání 152 týdnů) anebo atazanavir 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně (655 pacientů, medián trvání 96 týdnů a maximální doba trvání 108 týdnů).

Nežádoucí účinky byly shodné mezi pacienty, kteří dostávali atazanavir 400 mg jednou denně a těch, kteří dostávali atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg jednou denně, kromě ikteru a zvýšení hladin celkového bilirubinu, častěji hlášených u kombinace atazanavir plus ritonavir.

Mezi pacienty, kteří dostávali 400 mg atazanaviru jednou denně nebo 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně, byly, bez ohledu na závažnost, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, u nichž se předpokládala aspoň možnou souvislost s léčebným režimem, obsahujícím atazanavir spolu s jedním nebo více NRTI: nauzea (20 %), průjem (10 %) a ikterus (13%). Mezi pacienty dostávajícími 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru frekvence ikteru byla 19 %. Ve většině případů byl vznik ikteru hlášen v průběhu několika dnů až několika měsíců od začátku léčby (viz bod 4.4).

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofoviru disoproxil. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Zhodnocení nežádoucích účinků u atazanaviru vychází z bezpečnostních údajů z klinických studií a postmarketingových zkušeností. Četnost výskytu nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<i>Poruchy imunitního systému:</i>	méně časté: hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	méně časté: úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	méně časté: deprese, dezorientace, úzkost, nespavost, poruchy spánku, abnormální sny
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolesti hlavy; méně časté: periferní neuropatie, synkopa, amnézie, závratě, somnolence, dysgeuzie
<i>Poruchy oka:</i>	časté: oční ikterus
<i>Srdeční poruchy:</i>	méně časté: torsades de pointes <sup>a</sup> vzácné: prodloužení QTc intervalu <sup>a</sup> , edémy, palpitace
<i>Cévní poruchy:</i>	méně časté: hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	méně časté: dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	časté: zvracení, průjem, bolest břicha, nauzea, dyspepsie; méně časté: pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, aftózní stomatitida, flatulence, sucho v ústech
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	časté: ikterus; méně časté: hepatitida, cholelitiáza <sup>a</sup> , cholestáza <sup>a</sup> ; vzácné: hepatosplenomegalie, cholecystitida <sup>a</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	časté: exantém; méně časté: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxické kožní exantémy <sup>a,b</sup> , léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedém <sup>a</sup> , urtika, alopecie, pruritus; vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom <sup>a,b</sup> , vezikobulózní vyrážka, ekzém, vazodilatace
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	méně časté: svalová atrofie, artralgie, myalgie; vzácné: myopatie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	méně časté: nefrolitiáza <sup>a</sup> , hematurie, proteinurie, polakisurie; intersticiální nefritida, chronické onemocnění ledvin <sup>a</sup> ;

	vzácné: bolesti ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	méně časté: gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	časté: únava; méně časté: bolest na hrudníku, malátnost, pyrexie, astenie; vzácné: poruchy chůze

<sup>a</sup> Tyto nežádoucí účinky byly identifikovány během postmarketingového sledování, nicméně četnost byla stanovena na základě statistických výpočtů založených na celkovém počtu pacientů vystavených atazanaviru v randomizovaných kontrolovaných a jiných dostupných klinických studiích (n = 2321).

<sup>b</sup> Pro bližší informace viz bod c. Popis vybraných nežádoucích účinků.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvyšování tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### *Exantém a s ním spojené syndromy*

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie atazanavirem.

Při používání atazanaviru byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) (viz bod 4.4).

#### *Laboratorní abnormality*

Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními abnormalitami u pacientů léčených kombinací atazanaviru s jedním nebo více NRTI byly zvýšení celkového bilirubinu vyskytující se převážně jako zvýšení nepřímého [nekonjugovaného] bilirubinu (87 % stupně 1, 2, 3 nebo 4). Zvýšení celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně bylo pozorováno u 37% (6 % 4. stupně). U 53 % z celkového počtu pacientů již léčených atazanavirem 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně po střední dobu 95 týdnů byly hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.- 4. stupeň. U dosud neléčených pacientů, kteří dostávali atazanavir 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně po medián doby 96 týdnů, 48 % pacientů mělo hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.-4. stupeň (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4) zaznamenané u  $\geq 2$  % pacientů, léčených kombinací obsahující atazanavir s jedním nebo více NRTI zahrnovaly: zvýšení kreatininkinázy (7 %), zvýšení - alaninaminotransferázy/sérové glutamát-pyruvát-transaminázy (ALT/SGPT) (5 %), nízkou hladinu neutrofilů (5 %), zvýšení - aspartátaminotransferázy/sérové glutamát-oxaloacetát-transaminázy (AST/SGOT) (3 %) a zvýšení lipázy (3 %).

U 2 % pacientů, léčených atazanavirem došlo k současnému zvýšení ALT/AST 3-4 stupně a zvýšení celkového bilirubinu 3 - 4 stupně.

#### Pediatrická populace

V klinické studii A1424-020 u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců až do < 18 let, kteří užívali buď perorální prášek či tobolky, byla průměrná doba léčby atazanavirem 115 týdnů. Bezpečnostní

profil v této studii byl celkově srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první stupeň (23%) a druhý stupeň (1%) atrioventrikulárního bloku. Nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou u pediatrických pacientů užívajících atazanavir bylo zvýšení celkového bilirubinu ( $\geq 2,6$ krát horní hranice normy, stupně 3-4), které se vyskytlo u 45% pacientů.

V klinických studiích AI424-397 a AI424-451, u pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku, byla průměrná doba léčby atazanavirem perorální prášek 80 týdnů. Nebyla hlášena žádná úmrtí. Bezpečnostní profil v těchto studiích byl celkově srovnatelný s předchozími studiemi u pediatrických a dospělých pacientů. Nejčastěji hlášenými laboratorními abnormalitami u pediatrických pacientů užívajících atazanavir perorální prášek bylo zvýšení hladiny celkového bilirubinu ( $\geq 2,6$ násobek ULN, stupeň 3-4, 16%) a zvýšení hladiny amylázy (stupeň 3-4, 33%) většinou nepankreatického původu. Zvýšení hladin ALT v těchto studiích bylo častěji hlášeno u pediatrických pacientů než u dospělých.

#### Další zvláštní populace

##### *Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a hepatitidy C*

Mezi 1 151 pacienty léčenými atazanavirem 400 mg jednou denně bylo 177 pacientů současně infikováno chronickou hepatitidou B nebo C a mezi 655 pacienty, kterým bylo podáváno 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně, bylo infikováno chronickou hepatitidou B nebo C 97 pacientů. U takto infikovaných pacientů byla pravděpodobnost zvýšení jaterních aminotransferáz oproti normálu vyšší než u těch bez hepatitidy. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnosti zvýšení bilirubinu mezi těmito pacienty a pacienty bez virové hepatitidy. Frekvence léčbou vyvolané chronické virové hepatitidy nebo elevace aminotransferáz u takto infikovaných pacientů byla srovnatelná mezi režimem s atazanavirem a s komparátorem (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s akutním předávkováním atazanavirem u lidí jsou omezené. Jednorázové dávky až do výše 1 200 mg podávané zdravým jedincům byly bez příznaků nežádoucích účinků. Při vysokých dávkách, vedoucích k vysoké expozici byly zaznamenány případy ikteru způsobené hyperbilirubinemií nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu (bez přítomných změn funkčních jaterních testů) nebo k prodloužení intervalu PR (viz body 4.4 a 4.8)

Léčba předávkování atazanavirem spočívá v použití obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí, elektrokardiogramu (EKG) a sledování klinického stavu pacienta. V indikovaných případech lze neabsorbovaný atazanavir odstranit ze žaludku vyvoláním zvracení nebo laváží. K odstranění neabsorbovaného léku lze použít i aktivní uhlí. Na předávkování atazanavirem neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se atazanavir metabolizuje v játrech a váže se významně na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by použití dialýzy bylo přínosné pro odstranění signifikantního množství léku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE08

## Mechanismus účinku

Atazanavir je azapeptidový inhibitor HIV-1 proteázy (PI). Sloučenina selektivně inhibuje virově specifické štěpení virových proteinů Gag-Pol v buňkách infikovaných virem HIV-1, čímž brání tvorbě zralých virionů a infikování dalších buněk.

## Antivirová aktivita in vitro

Atazanavir vykazuje anti-HIV-1 aktivitu (včetně všech testovaných druhů) a anti-HIV-2 aktivitu v buněčné kultuře.

## **Rezistence**

### *Antiretrovirová léčba dříve neléčených dospělých pacientů*

V klinických studiích antiretrovirové léčby u dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni nepotencovaným atazanavirem, je substituce I50L, někdy v kombinaci se změnou A71V, známkou substituce pro rezistenci na atazanavir. Stupeň atazanavirové rezistence se pohyboval v rozmezí 3,5 až 29násobku bez důkazů pro fenotypovou zkříženou rezistenci na ostatní PI. V klinických studiích antiretrovirové léčby dříve neléčených pacientů léčených potencovaným atazanavirem se substituce I50L neobjevila u žádného pacienta bez výchozích substitucí PI. Substituce N88S byla vzácně zaznamenána u pacientů s virologickým selháním léčených atazanavirem (s nebo bez ritonaviru). Zatímco její výskyt s jinými substitucemi proteáz může být jednou z příčin snížené citlivosti na atazanavir, samotná N88S v klinických studiích nevedla vždy k fenotypové rezistenci vůči atazanaviru anebo měla stálý vliv na klinickou účinnost.

**Tabulka 3. Substituce de novo v léčbě dosud neléčených pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 138, 96 týdnů)**

Frekvence	<i>de novo</i> substituce PI (n=26) <sup>a</sup>
>20%	Žádná
10-20%	Žádná

<sup>a</sup> počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA  $\geq$  400 kopií/ml). Substituce M184I/V se objevila u 5/26 pacientů s virologickým selháním léčených atazanavirem/ritonavirem a u 7/26 pacientů s virologickým selháním léčených lopinavirem/ritonavirem.

### *Antiretrovirová léčba léčených dospělých pacientů*

Mezi 100 izoláty získaných od pacientů ze studií 009, 043 a 045, již dříve podstupivších antiretrovirovou léčbu obsahující buď atazanavir, atazanavir + ritonavir nebo atazanavir + sachinavir, a která byla označená jako neúspěšná, byl potvrzen rozvoj rezistence na atazanavir. U 60 izolátů od pacientů léčených buď atazanavirem nebo atazanavirem + ritonavirem, 18 (30%) se objevil I50L fenotyp, předtím popsáný u pacientů bez předchozí léčby.

**Tabulka 4. Substituce de novo v léčbě pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 045, 48 týdnů)**

Frekvence	<i>de novo</i> substituce PI (n=35) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA  $\geq$  400 kopií/ml).

<sup>b</sup> 10 pacientů mělo výchozí fenotypovou rezistenci na atazanavir + ritonavir (násobenou změnou [FC]>5.2). Citlivost FC v buněčné kultuře závislé na referenčním nekontrolovaně rostoucím typu byla analyzována použitím PhenoSense<sup>TM</sup> (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornie, USA)

Žádná ze substitucí *de novo* (viz Tabulka 4) není specifická pro atazanavir a může reflektovat znovu objevení rezistence skryté během léčby atazanavirem + ritonavirem u již dříve léčených pacientů ze studie 045.

K rezistenci u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými prostředky dochází hlavně kumulací velkých a malých substitucí vedoucích k rezistenci již dříve popsáných, které způsobují rezistenci na inhibitory proteáz.

### Klinické výsledky

#### *U dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirovými*

*Studie 138* je mezinárodní randomizovaná, otevřená, multicentrická, prospektivní studie zahrnující pacienty dosud neléčené antiretrovirovými a srovnávající atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) s lopinavirem/ritonavirem (400 mg/100 mg dvakrát denně), každý v kombinaci s fixní dávkou tenofovir-disoproxil-fumarát/emtricitabin (300 mg/200 mg tablety jednou denně). Rameno atazanavir/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s ramenem lopinavir/ritonavir, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (Tabulka 5).

Analýza údajů z 96 týdnů léčby ukázala přetrvávání antivirové aktivity (Tabulka 5).

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii 138<sup>a</sup>**

Parametr	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg jednou denně) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443	
	týden 48	týden 96	týden 48	týden 96
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml, %</b>				
Všichni pacienti <sup>d</sup>	78	74	76	68
Odhad rozdílu [95% CI] <sup>d</sup>	týden 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] týden 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Odhad rozdílu <sup>e</sup> [95% CI]	týden 48: -3% [-7,6%, 1,5%] týden 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml, % z výchozí charakteristiky<sup>d</sup></b>				
HIV RNA <100 000 kopií/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopií/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 počet <50 buněk/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 až <100 buněk/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 až <200 buněk/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, log<sub>10</sub> kopií/ml</b>				
Všichni pacienti	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>				
Všichni pacienti	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup> z výchozí charakteristiky</b>				
HIV RNA <100 000 kopií/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopií/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí 2 až 810 buněk/mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kopií/ml)

<sup>b</sup> Atazanavir/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

<sup>d</sup> Analýza "intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

<sup>e</sup> Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu: vyřazení pacienti, kteří nedokončili léčbu, a pacienti s velkými odchylkami od protokolu.

<sup>f</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

*Údaje ohledně vysazení ritonaviru z doporučeného potencionovaného režimu atazanaviru (viz také bod 4.4)*

*Studie 136 (INDUMA)*

V otevřené randomizované, srovnávací studii sledující 26 až 30týdenní indukční fázi léčby atazanavirem 300 mg + ritonavir 100 mg 1x denně a s dvěma NRTI (n=85), neboostovaným atazanavirem 400 mg jednou denně s dvěma NRTI podávanými během 48týdenní udržovací fáze (n=87), měly oba typy léčby podobnou antivirovou účinnost u subjektů infikovaných HIV s plně potlačenou replikací HIV. Podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml byl 78 % ve větvi nepotencionovaného atazanaviru se dvěma NRTI a 75 % ve větvi atazanavir + ritonavir se dvěma NRTI.

Jedenáct pacientů (13%) ve větvi nepotencionovaného atazanaviru a 6 pacientů (7%) ve větvi atazanavir + ritonavir mělo virologický relaps. Čtyři pacienti ve větvi nepotencionovaného atazanaviru a 2 pacienti ve větvi atazanavir + ritonavir měli v průběhu udržovací fáze podíl HIV RNA > 500 kopií/ml. Ani v

jedné z větví se neprokázal vznik rezistence na inhibitory proteáz. U 2 pacientů ve větvi nepotencovaného atazanaviru a u 1 pacienta ve větvi atazanavir + ritonavir došlo k substituci M184V reverzní transkriptázy, která zajišťuje rezistenci na lamivudin a emtricitabin.

Ve větvi neposíleného atazanaviru došlo k menšímu počtu případů přerušení léčby než ve větvi atazanavir + ritonavir (1 oproti 4 případům). Ve větvi nepotencovaného atazanaviru došlo k menšímu počtu případů hyperbilirubinemie a ikteru než ve větvi atazanavir + ritonavir (18 oproti 28 případům).

#### *U dospělých pacientů již léčených antiretrovirovými*

*Studie 045* je randomizovaná, multicentrická studie srovnávající atazanavir/ritonavir (300/100 mg jednou denně) a atazanavir/sachinavir (400/1 200 mg jednou denně) s kombinací lopinaviru + ritonaviru (kombinace fixních dávek 400/100 mg dvakrát denně), každá v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz body 4.5 a 4.8) a jedním NRTI u pacientů s virologickým selháním při dvou nebo více předchozích antiretrovirových terapeutických režimech obsahujících nejméně jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientů představoval průměrný čas předchozí antiretrovirové expozice 138 týdnů pro PI, 281 týdnů pro NRTI a 85 týdnů pro NNRTI. Při zahájení 34% pacientů dostávalo PI a 60% dostávalo NNRTI. 15 ze 120 pacientů (13%) v léčebné větvi atazanavir + ritonavir a 17 ze 123 pacientů (14%) větve lopinavirové + ritonavirové mělo 4 nebo více PI substitucí L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U 32% pacientů ve studii byl nalezen virový kmen s méně než dvěma substitucemi NRTI.

Primárním cílovým parametrem byl průměrný časový rozdíl ve změnách hodnot HIV RNA proti výchozím hodnotám v průběhu 48 týdnů (Tabulka 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48<sup>a</sup> a v týdnu 96 (studie 045)**

Parametr	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg jednou denně) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=123		Průměrný rozdíl v čase ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Týden 48	Týden 96	Týden 48	Týden 96	Týden 48	Týden 96
<b>Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, log<sub>10</sub> kopií/ml</b>						
Všichni pacienti	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml, %<sup>f</sup> (respondent/hodnotitelný)</b>						
Všichni pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,<sup>f,g</sup> % (respondent/hodnotitelný)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>						
Všichni pacienti	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 337 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 14 až 1 543 buněk/mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,4 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí: 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kopií/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

<sup>c</sup> LPV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).

<sup>d</sup> Interval spolehlivosti.

<sup>e</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

<sup>f</sup> Analýza "intent-to-treat", s chybějícími hodnotami považovanými za selhání. Respondenti na LPV/RTV, kteří dokončili léčbu před týdnem 96, byli z analýzy týdne 96 vyřazeni. Procento pacientů



s HIV RNA < 400 kopií/ml bylo 53 % a 43 % pro ATV/RTV a 54 % a 46 % pro LPV/RTV v týdnech 48 a 96.

§ Zvolené substituce zahrnovaly jakoukoliv změnu na pozicích L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, a L90 (0-2, 3, 4 nebo více) od výchozích hodnot.

NA =neuplatňuje se.

Během 48 týdnů léčby průměrné změny od výchozích hladin HIV RNA byly pro atazanavir + ritonavir a pro lopinavir + ritonavir podobné (ne však horší). Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování (průměrný časový rozdíl 0,11; 97,5% interval spolehlivosti [-0,15; 0,36]). Podle "as-treated" analýzy, vyjímaje chybějící hodnoty, byly podíly pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) ve větvi atazanavir +ritonavir 55 % (40 %) a ve větvi lopinavir + ritonavir 56 % (46 %).

Během 96 týdnů léčby průměrné změny HIV RNA oproti výchozím hodnotám pro atazanavir + ritonavir a pro lopinavir+ritonavir splnily kritéria pro neinferioritu na základě pozorovaných případů. Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování. Podle „as-treated“ analýzy s vyjmutím chybějících hodnot byl podíl pacientů s HIV RNA <400 kopií/ml (<50 kopií/ml) pro atazanavir + ritonavir 84 % (72 %) a pro lopinavir+ritonavir 82 % (72 %). Je důležité poukázat na to, že v době 96týdenní analýzy zůstalo ve studii 48% všech pacientů.

Ukázalo se, že atazanavir se sachinavirem je méně účinný než lopinavir + ritonavir.

#### Pediatrická populace

Zhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti atazanaviru bylo provedeno na základě údajů z otevřené, multicentrické klinické studie AI424-020 vedené u pacientů ve věku od 3 měsíců až do 21 let. Celkem v této studii 182 pediatrických pacientů (81 dosud bez antiretrovirové léčby a 101 s předchozí antiretrovirovou terapií) dostávalo jednou denně atazanavir (tobolky nebo prášek) s ritonavirem nebo bez ritonaviru, v kombinaci s dvěma NRTI.

Klinické údaje získané z této studie nejsou dostatečné, aby podpořily užívání atazanaviru (s nebo bez ritonaviru) u dětí mladších 6 let.

Údaje o účinnosti pozorované u 41 dětských pacientů od 6 let až do věku 18 let, kteří dostávali tobolky atazanaviru s ritonavirem, jsou uvedeny v Tabulce 7. U dětských dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 344 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 2 až 800 buněk/ mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV 1 RNA byla 4,67 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí: 3,70 až 5,00 log<sub>10</sub> kopií/ml). U již léčených pediatrických pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 522 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 100 až 1157 buněk/ mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV 1 RNA byla 4,09 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí: 3,28 až 5,00 log<sub>10</sub> kopií/ml).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti (pediatřiční pacienti ve věku 6 let až do 18 let) v týdnu 48 (Studie AI424-020)**

Parametr	Dosud neléčení pacienti atazanavir tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=16	Pacienti již léčení atazanavir tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všichni pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 kopií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všichni pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm<sup>3</sup></b>		
Všichni pacienti	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,<sup>c</sup> % (respondent/hodnotitelný<sup>d</sup>)</b>		

0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

<sup>b</sup> Počet hodnotitelných pacientů.

<sup>c</sup> PI hlavní L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI méně závažné: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Zahnuje pacienty s výchozími hodnotami rezistence.

NA = neuplatňuje se.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atazanaviru byla hodnocena u zdravých dospělých dobrovolníků a HIV-infikovaných pacientů. Mezi oběma skupinami nebyly nalezeny signifikantní rozdíly. Farmakokinetika atazanaviru byla nelineární povahy.

### Absorpce

U HIV infikovaných pacientů (n = 33, kombinované studie) opakované dávky atazanaviru 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru podávané jednou denně s jídlem vedly ke geometrickému průměru (CV%) hodnoty  $C_{max}$  pro atazanavir 4 466 (42 %) ng/ml, čehož bylo dosaženo přibližně za 2,5 hodiny. Geometrický průměr (CV%) pro hodnoty atazanaviru  $C_{min}$  a AUC byla 654 (76 %) ng/ml, resp. 44 185 (51 %) ng•h/ml.

U pacientů infikovaných HIV (n = 13) vedly opakované dávky atazanaviru 400 mg (bez ritonaviru) jednou denně s jídlem ke geometrickému průměru (CV%) atazanaviru  $C_{max}$  2298 (71) ng/ml, s časem dosažení  $C_{max}$  přibližně 2,0 hodiny. Geometrický průměr (CV%) atazanaviru byl pro  $C_{min}$  120 (109) ng/ml a pro AUC 14874 (91) ng•h/ml.

### Vliv stravy

Souběžné podávání atazanaviru a ritonaviru s jídlem optimalizovalo biologickou dostupnost atazanaviru. Souběžné podání jedné dávky 300 mg atazanaviru a dávky 100 mg ritonaviru vedlo k 33% zvýšení hodnoty AUC a k 40% zvýšení jak  $C_{max}$ , tak i 24hodinové koncentrace atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno. Souběžné podání s jídlem o vysokém obsahu tuku neovlivnilo hodnotu AUC atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno a hodnota  $C_{max}$  byla pod 11 % hodnoty nalačno. Hodnota 24-hodinové koncentrace po vysoce tučném jídlu byla zvýšena zhruba o 33 % vzhledem k opožděné absorpci; medián  $T_{max}$  se zvýšil z 2,0 na 5,0 hodin. Podání atazanaviru s ritonavirem buď s lehkým jídlem nebo s jídlem o vysokém obsahu tuku snížilo koeficient změny AUC a  $C_{max}$  na přibližně 25 % v porovnání se stavem nalačno. Aby se zlepšila biologická dostupnost a minimalizovala variabilita, má se atazanavir užívat s jídlem.

### Distribuce

Atazanavir se vázal asi z 86 % na lidské sérové proteiny v koncentračním rozsahu 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir se vázal jak na alfa-1-acidoglykoprotein (AAG) tak na albumin v podobném rozsahu (89 % a 86 % při 1 000 ng/ml). Ve studii opakovaného podávání HIV-infikovaným pacientům byl po podávání dávky 400 mg jednou denně spolu s lehkým jídlem po dobu 12 týdnů atazanavir nalezen v cerebrospinálním moku a ve spermatu.

### Biotransformace

Studie na lidech a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že atazanavir je metabolizován izoenzymem CYP3A4 na metabolity oxygenací. Metabolity se poté vylučují do žluče buď jako volné nebo jako metabolity glukuronidované. Další méně významné metabolické cesty

představuje N-dealkylace a hydrolýza. V plazmě byly určeny dva méně významné metabolity atazanaviru. Žádný z metabolitů nevykazoval *in vitro* antivirovou aktivitu.

### Eliminace

Po podání jednotlivé 400 mg dávky <sup>14</sup>C-atazanaviru se ve stolici a v moči zjistilo 79 % a 13 % celkové radioaktivity. Přibližně 20 % a 7% podaného léčiva bylo ve stolici a v moči nalezeno v nezměněné podobě. Průměrná exkrece nezměněného léčiva močí po 2týdenním podávání 800 mg jednou denně představovala 7 %. U pacientů infikovaných HIV virem (n = 33, kombinované studie) byl průměrný poločas v rámci dávkovacího intervalu atazanaviru 12 hodin v rovnovážném stavu po podání 300 mg denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, s lehkým jídlem.

### Zvláštní skupiny populace

#### *Porucha funkce ledvin*

U zdravých subjektů bylo ledvinami vyloučeno přibližně 7 % atazanaviru z podané dávky v nezměněné podobě. Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data získaná od pacientů s renální insuficiencí, kteří užívali atazanavir s ritonavirem. Atazanavir (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (n=20), včetně pacientů na hemodialýze, při opakovaném podávání dávky 400 mg jednou denně. Ačkoliv tato studie měla některá omezení (např. koncentrace volné látky nebyly sledovány), výsledky naznačily, že farmakokinetické parametry atazanaviru byly sníženy o 30 % až 50 % u pacientů na hemodialýze oproti pacientům s normální funkcí ledvin. Mechanismus tohoto poklesu není znám. (Viz body 4.2 a 4.4)

#### *Porucha funkce jater*

Atazanavir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Atazanavir (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (14 pacientů s Child-Pugh třídou B a 2 pacienti s Child-Pugh třídou C) po jedné dávce 400 mg. Průměrný AUC<sub>(0-∞)</sub> byl o 42 % vyšší u pacientů s poruchou funkce jater než u zdravých jedinců. Průměrný biologický poločas atazanaviru u pacientů s poruchou funkce jater byl 12,1 hodin ve srovnání s 6,4 hodinami u zdravých subjektů. Nebyl sledován dopad poškozené funkce jater na farmakokinetiku atazanaviru v dávce 300 mg s ritonavirem. Očekávají se zvýšené koncentrace atazanaviru podaného s nebo bez ritonaviru u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3, a 4.4).

#### *Věk/pohlaví*

Studie farmakokinetiky atazanaviru, která proběhla u 59 zdravých mužů a žen (29 mladých, 30 starších) neprokázala klinicky významné rozdíly mezi osobami různého věku nebo pohlaví.

#### *Rasa*

Farmakokinetická analýza vzorků populace získaných z klinických studií fáze II prokázala, že neexistuje rasové ovlivnění farmakokinetiky atazanaviru.

#### *Těhotenství*

Farmakokinetická data u žen infikovaných HIV užívajících atazanavir s ritonavirem jsou uvedena v tabulce 8.

**Tabulka 8: Farmakokinetika ustáleného stavu atazanaviru s ritonavirem u HIV infikovaných sýtých těhotných žen**

	atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg		
Farmakokinetický parametr	2. trimestr (n=9)	3. trimestr (n=20)	po porodu <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml geometrický průměr (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml geometrický průměr (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> geometrický průměr (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Bylo zjištěno, že vrcholová koncentrace atazanaviru a jeho plochy pod křivkami (AUC) byly přibližně o 26-40 % vyšší v období po porodu (4.-12. týden) než hodnoty, které byly dříve nalezeny u HIV infikovaných netěhotných žen. Minimální plazmatické koncentrace atazanaviru byly přibližně 2x vyšší v období po porodu ve srovnání s hodnotami dříve pozorovanými u HIV infikovaných netěhotných pacientek.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> je koncentrace po 24 hodinách po podání.

#### *Pediatrická populace*

Byla pozorována tendence k vyšší clearance u mladších dětí po normalizaci na tělesnou hmotnost. Jako výsledek byl pozorován vyšší poměr mezi vrcholovými koncentracemi a minimálními koncentracemi na konci dávkovacího intervalu; ačkoliv při doporučeném dávkování se očekávají geometrické průměry expozice atazanaviru (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> a AUC) u pediatrických pacientů podobné jako ty pozorované u dospělých.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek, prováděných na myších, potkanech a psech, byly nálezy týkající se atazanaviru obecně vázány na játra a zahrnovaly obvykle minimální až střední zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů, hepatocelulární vakuolizaci a hypertrofii, a - pouze u myších samic- nekrózu jednotlivých jaterních buněk. Systémové expozice atazanaviru u myších samců, potkanů a psů dávkami spojenými s hepatickými změnami, byly přinejmenším stejné jako ty, které byly nalezeny u lidí při dávkách 400 mg jednou denně. Expozice atazanaviru, která u myších samic vyvolávala nekrózu jednotlivých buněk byla 12krát vyšší, než expozice u lidí při dávce 400 mg jednou denně. Minimální až mírný vzestup cholesterolu v séru a glukosy byl zaznamenán u potkanů, ale ne u myší a psů.

Ve studiích *in vitro*, při koncentraci atazanaviru (30 μM) odpovídající 30násobku C<sub>max</sub> koncentrace nevázaného léčiva u lidí, byly draslíkové kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) inhibovány z 15 %. Podobné koncentrace atazanaviru ve studiích s králíci Purkyňovými vlákny prodloužily dobu trvání akčního potenciálu (APD<sub>90</sub>) o 13 %. Elektrokardiografické změny (sinusová bradykardie, prodloužení PR intervalu, prodloužení QT intervalu a rozšíření QRS komplexu) byly pozorovány jen v počáteční 2týdenní studii perorální toxicity uskutečněné na psech. Následné 9měsíční studie perorální toxicity na psech neprokázaly elektrokardiografické změny související s lékem. Klinická relevance těchto neklinických dat není známa. Potenciální účinky tohoto léčiva na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8). Možnost prodloužení PR intervalu je nutno brát v úvahu při předávkování (viz bod 4.9).

Ve studii fertility a časných embryonálních vývojových stádií u potkanů změnil atazanavir cyklus říje bez efektu na páření nebo fertilitu. Žádné teratogenní vlivy nebyly pozorovány u potkanů a králíků při dávkách pro matku již toxických. Ve studii na březích samicích králíka byly pozorovány u mrtvých nebo skonávajících samic těžké žaludeční a intestinální léze při podávání dávek samicím, které 2- 4krát převyšovaly nejvyšší dávky podávané ve studii sledující rozhodující stadia embryonálního vývoje. Při hodnocení vlivu atazanaviru na pre- a postnatální vývoj u potkanů bylo zjištěno, že dávky,

pro samice již toxické, způsobovaly přechodné snížení hmotnosti mláďat. Systémová expozice atazanaviru při podávání dávek, které byly již pro samice toxické, byla přinejmenším stejná nebo o něco vyšší než ta, která byla zjištěna u lidí při podávání 400 mg jednou denně.

Atazanavir byl negativní v Amesově testu reverzní mutace, ale indukoval chromozomální aberace *in vitro* jak bez, tak i s metabolickou aktivací. V *in vivo* studiích na potkanech atazanavir neovlivňoval mikrojádra v kostní dřeni, nepoškozoval DNA v duodenu (comet assay) nebo neočekávanou DNA reparaci v játrech při plazmatických a tkáňových koncentracích, převyšující ty, které byly klastogenní *in vitro*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity atazanaviru na myších a potkanech byl pozorován zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů pouze u myších samic. Zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů u myších samic je pravděpodobně následek cytotoxických změn, manifestujících se jako prostá nekróza buněk a tento nálezn je považován za irelevantní u lidí při zamýšlených terapeutických expozicích. U myších samců a potkanů nebyly žádné známky kancerogenního působení nalezeny.

Atazanavir zvyšoval *in vitro* opacitu hovězí rohovky ve studii dráždivosti očí, což naznačuje, že by mohl mít v přímém styku s očima dráždivé účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolek

Monohydrát laktosy  
Krospovidon  
Magnesium-stearát

#### Víčko tobolky 150 mg

Červený oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)  
Želatina

#### Tělo tobolky 150 mg

Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)  
Želatina

#### Víčko tobolky 200 mg

Oxid titaničitý (E171)  
Indigokarmín (E132)  
Želatina

#### Tělo tobolky 200 mg

Žlutý oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)  
Želatina

### Vičko tobolky 300 mg

Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Želatina

### Tělo tobolky 300 mg

Červený oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Patentní modř V (E131)  
Želatina

### Potiskový inkoust

Šelak  
Propylenglykol  
Koncentrovaný roztok amoniaku  
Černý oxid železitý (E172)  
Hydroxid draselný

## **6.2 Inkompatibilita**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky  
Lahvičky: Po prvním otevření použijte do 90 dnů.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### 150 mg

OPA/Al/PVC – Al blistry obsahující 60, 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
PVC/PVDC/Al blistry obsahující 60, 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tobolek.

### 200 mg

OPA/Al/PVC – Al blistry obsahující 60, 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
PVC/PVDC/Al blistry obsahující 30, 60, 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tobolek.

### 300 mg

OPA/Al/PVC – Al blistry obsahující 30, 30 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
PVC/PVDC/Al blistry obsahující 30, 30 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek.  
HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 30, 90 tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/003  
EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/006  
EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22.08.2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Maďarsko

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irsko

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a následných aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA BLISTRU PRO TVRDÉ TOBOLKY 150 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 150 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Další údaje v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek.  
60 x 1 tvrdá tobolka.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Tobolky se polykají celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š. |

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 150 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanaviru 150 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Tobolky je třeba spolknout celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.  
Datum otevření:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 150 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanaviru 150 mg (ve formě atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA BLISTRU PRO TVRDÉ TOBOLKY 200 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 200 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek  
60 tvrdých tobolek.  
60 x 1 tvrdá tobolka.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Tobolky se polykají celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTRY PRO TVRDÉ TOBOLKY 200 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. JINÉ**

## ÚDAJE NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 200 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 200 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Tobolky je třeba spolknout celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.  
Datum otevření:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š..

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 200 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 200 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA BLISTRU PRO TVRDÉ TOBOLKY 300 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Další údaje v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek.  
30 x 1 tvrdá tobolka.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Tobolky se polykají celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP{MM/RRRR}

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTRY PRO TVRDÉ TOBOLKY 300 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 300 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.  
Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek.  
90 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Tobolky je třeba spolknout celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.  
Datum otevření:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Atazanavir Mylan 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK LAHVIČKY PRO TVRDÉ TOBOLKY 300 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky  
atazanavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek.  
90 tvrdých tobolek.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Po otevření: použijte do 90 dní.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Atazanavir Mylan 100 mg tvrdé tobolky**  
**Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky**  
**Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky**

atazanavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je Atazanavir Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Atazanavir Mylan užívat
3. Jak se Atazanavir Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Atazanavir Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je Atazanavir Mylan a k čemu se používá**

**Atazanavir Mylan je antivirový (nebo antiretrovirový) lék.** Patří do skupiny léků nazývaných *inhibitory proteázy*. Tyto léky zamezují infekci virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti) tím, že zabraňují funkci bílkoviny, kterou virus HIV potřebuje pro své množení. Tyto léky snižují množství viru HIV ve vašem těle a následně posilují váš imunitní systém. Takto Atazanavir Mylan snižuje riziko rozvoje chorob spojených s HIV infekcí.

Atazanavir Mylan tobolky mohou užívat dospělí a děti ve věku 6 let a starší. Váš lékař vám předepsal přípravek Atazanavir Mylan, protože jste nakažený(á) virem HIV, který způsobuje onemocnění AIDS. Je běžné, že se používá v kombinaci s jinými léky proti HIV. Váš lékař vám doporučí, která kombinace těchto léků s přípravkem Atazanavir Mylan je pro vás nejlepší.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Atazanavir Mylan užívat**

#### **Neužívejte přípravek Atazanavir Mylan**

- **jestliže jste alergický(á)** na atazanavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte středně těžké až těžké jaterní potíže.** Váš lékař zhodnotí závažnost jaterního onemocnění předtím, než rozhodne o tom, zda můžete užívat přípravek Atazanavir Mylan.
- **jestliže užíváte některý z těchto léků:** viz také *Další léčivé přípravky a Atazanavir Mylan*
  - rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy
  - astemizol nebo terfenadin (jsou běžně užívané k léčbě alergických projevů; tyto léky mohou být volně prodejné); cisaprid (používaný k léčbě žaludečního refluxu, někdy zvaného pálení žáhy); pimozid (používaný k léčbě schizofrenie); chinidin nebo bepridil (užívané k úpravě srdeční rytmu); ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy); a alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostaty)

- kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a velké depresivní poruchy)
- lurasidon (používaný k léčbě schizofrenie)
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek)
- triazolam a perorální (podávaný ústy) midazolam (používané k usnutí a/nebo k odstranění úzkosti)
- simvastatin a lovastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu).
- přípravky obsahující grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C).

Neužívejte s přípravkem Atazanavir Mylanz sildenafil, který se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysoký krevní tlak v plicních tepnách). Sildenafil se také užívá k léčbě poruch erekce (porucha ztopoření). Upozorněte svého lékaře, pokud užíváte sildenafil k léčbě poruch erekce.

Upozorněte okamžitě svého lékaře, pokud vám bude tyto léky předepisovat.

### Upozornění a opatření

**Atazanavir Mylan HIV infekci nevyлéčí.** Nadále může pokračovat rozvoj infekce nebo jiných onemocnění s HIV infekcí spojených. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

Někteří lidé budou vyžadovat zvláštní péči před začátkem nebo i během podávání přípravku Atazanavir Mylan. Před užitím přípravku Atazanavir Mylan se ujistěte, že váš lékař nebo lékárník je informován o tom, že:

- máte hepatitidu B nebo C (zánět jater)
- pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky žlučových kamenů (bolest na pravé straně břicha)
- máte hemofilii typu A nebo B
- potřebujete hemodialýzu.

Atazanavir může mít vliv na to, jak dobře Vám pracují ledviny.

U pacientů, kteří užívali atazanavir, byly hlášeny ledvinové kameny. Pokud se u Vás rozvinou známky nebo příznaky ledvinových kamenů (bolest v boku, krev v moči, bolest při močení), ihned kontaktujte svého lékaře.

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekce, se mohou brzy po zahájení léčby infekce HIV vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být v těle přítomné bez viditelných příznaků. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

U pacientů, kteří užívali atazanavir, se objevila hyperbilirubinemie (zvýšená hladina bilirubinu v krvi). Příznaky mohou být mírné zežloutnutí kůže nebo očního bělma. Jestliže si všimnete některých z těchto příznaků, prosím oznamte to svému lékaři.

U pacientů, kteří užívali atazanavir, byla hlášena závažná forma kožní vyrážky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu. Pokud se u vás vyrážka objeví, oznamte to ihned svému lékaři.

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte změnu, jak vám tluč srdce (změny srdečního rytmu).

U dětí, které dostávají Atazanavir Mylan, může být potřeba monitorovat jejich srdce. O tom rozhodne Váš dětský lékař.

## **Děti**

**Nepodávejte tento lék dětem** mladším než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg. Užívání atazanaviru u dětí mladších než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebylo vzhledem k riziku závažných komplikací sledováno.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Atazanavir Mylan**

Přípravek Atazanavir Mylan nesmíte užívat s některými léčivými přípravky. Tyto léky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek Atazanavir Mylan, kterou začíná bod 2.

Jsou i jiné léky, které nelze s přípravkem Atazanavir Mylan kombinovat. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat. Zvláště důležité je upozornit na:

- jiné přípravky k léčbě HIV infekce (např. indinavir, nevirapin a efivarencz)
- boceprevir (užívá se k léčbě hepatitidy C)
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil používaný k léčbě impotence (poruch ztopoření)
- jestliže užíváte perorální antikoncepci ("**Pilulky**") s přípravkem Atazanavir Mylan jako prevenci otěhotnění, je třeba vše užívat přesně podle instrukcí Vašeho lékaře a neopomenout žádnou z dávek
- léky používané k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku (např. antacida, které mají být užívány 1 hodinu před užitím přípravku Atazanavir Mylan nebo 2 hodiny po jeho užití, H<sub>2</sub>-blokátory jako famotidin a inhibitory protonové pumpy jako omeprazol)
- léky, které snižují krevní tlak, zpomalují tepovou frekvenci nebo upravují srdeční rytmus (amiodaron, diltiazem, systémový lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin a fluvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- salmeterol (používaný k léčbě astmatu)
- cyklosporin, takrolimus a sirolimus (léky snižující odpověď imunitního systému)
- některá antibiotika (rifabutin, klarithromycin)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (léky proti plísním)
- warfarin (léčivé přípravky používané ke snížení krevní srážlivosti)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (používané k léčbě epilepsie)
- irinotekan (používaný k léčbě rakoviny)
- uklidňující léky (např. midazolam podávaný injekčně)
- buprenorfin (užívaný k léčbě závislosti na opioidech a k léčbě bolesti).

Některé léky se mohou vzájemně ovlivňovat s ritonavirem, lékem, který se užívá spolu s přípravkem Atazanavir Mylan. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o tom, že užíváte flutikason nebo butesonid (léky podávané na nosní sliznici nebo inhalačně k léčbě alergických projevů nebo astmatu).

## **Atazanavir Mylan s jídlem a pitím**

Je důležité užívat Atazanavir Mylan s jídlem (během hlavního jídla nebo vydatné svačiny), protože to tělu napomáhá vstřebat lék.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Atazanavir je léčivá látka přípravku Atazanavir Mylan, která se vylučuje do mateřského mléka.

Pokud užíváte Atazanavir Mylan, nemáte kojit. Ženám infikovaným virem HIV se kojení v žádném případě nedoporučuje, protože by mohlo dojít k přenosu viru na dítě mlékem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže cítíte únavu nebo máte závratě, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje a ihned kontaktujte svého lékaře.

### **Atazanavir Mylan obsahuje laktosu.**

Pokud vám váš lékař, že nesnášíte některé cukry, (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se Atazanavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Takto si budete jist(a), že váš lék je plně účinný a že jste snížil(a) riziko rozvoje virové rezistence na léčbu.

**Doporučená dávka přípravku Atazanavir Mylantobolky pro dospělé je 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem**, v kombinaci s ostatními přípravky k léčbě infekce HIV. Na základě vaší léčby infekce HIV může lékař upravit dávku přípravku Atazanavir Mylan.

**U dětí (6 let až do 18 let) Váš dětský lékař rozhodne o vhodné dávce podle tělesné hmotnosti dítěte.** Dávka přípravku Atazanavir Mylan tobolek se u dětí vypočítá podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně s jídlem a s ritonavirem v dávce 100 mg, jak je uvedeno níže:

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka přípravku Atazanavir Myla jednou denně (mg)</b>	<b>Dávka ritonaviru* jednou denně (mg)</b>
15 až méně než 35	200	100
Alespoň 35	300	100

\*Lze užívat ritonavir ve formě tobolek, tablet nebo perorálního roztoku.

Pro pediatrické pacienty minimálně 3 měsíce věku a hmotnosti nejméně 5 kg jsou k dispozici jiné lékové formy jiného léčivého přípravku. Doporučuje se přechod z jiné lékové formy na tobolek, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolek.

Může dojít ke změně dávky při přechodu z jiné lékové formy na tobolek. Váš lékař rozhodne o správné velikosti dávky pro Vaše dítě dle jeho tělesné hmotnosti.

U dětských pacientů mladších než 3 měsíce nelze doporučit žádné dávkování přípravku Atazanavir Mylan.

**Užívejte tobolek Atazanavir Mylan s jídlem** (hlavním jídlem nebo vydatnou svačinou). Tobolek polykejte celé. **Tobolek neotvírejte.**

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Atazanavir Mylan, než jste měl(a)**

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili více přípravku Atazanavir Mylan, může se objevit zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma (ikterus) a nepravidelný srdeční tep (prodloužení QTc intervalu).

Jestliže jste užil(a) náhodně více tobolek přípravku Atazanavir Mylan, než vám předepsal lékař, kontaktujte ihned svého lékaře nebo požádejte o radu v nejbližší nemocnici.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Atazanavir Mylan**

Zapomenete-li užít dávku v předepsanou dobu, užijte ji spolu s jídlem co nejdříve. Další normální dávku užijte v předepsanou dobu podle rozpisu. Chybí-li do doby užití další dávky již jen krátký interval, počkejte a užijte další dávku až v předepsaném čase. **Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Atazanavir Mylan**

Nepřestávejte užívat Atazanavir Mylan bez porady s lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Během léčby HIV infekce není vždy snadné odlišit nežádoucí účinky vyvolané atazanavirem od nežádoucích účinků způsobených jinými léky užívanými souběžně a od komplikací samotné HIV infekce. Pokud si všimnete na svém zdravotním stavu cokoli neobvyklého, řekněte to svému lékaři.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto závažných nežádoucích účinků:

- Byla hlášena vyrážka a svědění, které mohou být někdy závažné. Vyrážka obvykle zmizí během 2 týdnů bez nutnosti změny léčby. Závažná vyrážka se může rozvinout v souvislosti s jinými příznaky, které mohou být závažné. Přestaňte užívat Atazanavir Mylan a okamžitě to sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvine závažná vyrážka nebo vyrážka společně s příznaky podobnými chřipce, či pokud se objeví puchýře, horečka, vřidky v ústech, bolesti svalů a kloubů, otoky v obličeji, zánět oka, který způsobuje zarudnutí (zánět spojivek), bolestivé, teplé, nebo červené bulky (uzlinky).
- Často bylo hlášeno zežloutnutí kůže či očního bělma způsobené vysokými hodnotami bilirubinu v krvi. Tento nežádoucí účinek není obvykle nebezpečný u dospělých a dětí starších než 3 měsíce věku; ale může být příznakem závažného problému. Pokud dojde k zežloutnutí kůže či očního bělma, sdělte to ihned svému lékaři.
- V některých případech dochází ke změnám srdečního rytmu. Sdělte ihned svému lékaři, pokud máte závratě, cítíte motání hlavy či náhlou slabost. Mohou to být příznaky závažného onemocnění srdce.
- Zřídka může dojít k problémům s játry. Váš doktor má před začátkem a během Vaší léčby tímto přípravkem provést vyšetření krve. Máte-li problémy s játry včetně infekce hepatitidy B nebo C, může u Vás dojít ke zhoršení obtíží. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne tmavá moč (barvy čaje), svědění či žloutnutí kůže či očního bělma, bolest v oblasti žaludku, světle zbarvená stolice či pocit na zvracení.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících atazanavir k problémům se žlučníkem. Mezi příznaky obtíží se žlučníkem mohou patřit bolest v pravé či střední horní oblasti břicha, nauzea, zvracení, horečka či žloutnutí kůže či očního bělma.
- Atazanavir může mít vliv na to, jak dobře Vám pracují ledviny.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících atazanavir k výskytu ledvinových kamenů. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky ledvinových kamenů jako bolesti v dolní části zad či dolní oblasti břicha, krev v moči či bolestivé močení.

Pacienti léčení atazanavirem hlásili následující nežádoucí účinky:

Časté (postihují více než 1 pacienta z 10):

- bolesti hlavy
- zvracení, průjem, bolest v břiše ( bolest a nepříjemné pocity), pocit na zvracení, dyspepsie (poruchy trávení)
- únava (extrémní vyčerpanost).

Méně časté (postihují více než 1 pacienta ze 100):

- periferní neuropatie (z necitlivění, slabost, brnění nebo bolest rukou a nohou)
- hypersenzitivita (alergická reakce)
- astenie (neobvyklá únava nebo slabost)
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie (ztráta chuti k jídlu), zvýšení chuti k jídlu
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- dezorientace, amnézie (ztráta paměti), závrať, somnolence (spavost), abnormální sny
- synkopa (mdloby), hypertenze (vysoký krevní tlak)
- dušnost
- pankreatitida (zánět slinivky břišní), gastritida (zánět žaludku), aftózní stomatitida (vředy v ústech a opary), dysgeuzie (poruchy chuti), flatulence (nadměrný odchod plynů), sucho v ústech, břišní distenze (nadmětí břicha)
- angioedém (závažný otok kůže a dalších tkání, nejčastěji rtů nebo očí)
- alopecie (neobvyklá ztráta nebo zeslabení vlasů), pruritus (svědění)
- svalová atrofie (úbytek svalové tkáně), artralgie (bolesti kloubů), myalgie (bolesti svalů)
- intersticiální nefritida (zánět ledvin), hematurie (krev v moči), proteinurie (nadbytek bílkovin v moči), polakisurie (časté nucení na moč)
- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)
- bolest na hrudi, malátnost (celkově se necítíte dobře), horečka
- insomnie (nespavost).

Vzácné (postihují více než 1 pacienta z 1 000):

- poruchy chůze (abnormální způsob chůze)
- edém (otok)
- hepatosplenomegalie (zvětšení jater a sleziny)
- myopatie (svalová bolest, svalová citlivost a slabost nezpůsobená fyzickou zátěží)
- bolest ledvin.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Atazanavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku, krabičce nebo blistru.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky: Po otevření použijte do 90 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Atazanavir Mylan obsahuje

#### Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky

Léčivou látkou je atazanavirum. Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 150 mg (jako atazanaviri sulfas).

- Dalšími látkami jsou monohydrát laktosy (viz bod 2 „Atazanavir Mylan obsahuje laktosu“), krospovidon a magnesium-stearát. Tobolka a inkoust potisku obsahují červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), patentní modř V (E131), želatinu, šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, černý oxid železitý (E172) a hydroxid draselný.

#### Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky

- Léčivou látkou je atazanavirum. Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 200 mg (jako atazanaviri sulfas).
- Dalšími látkami jsou monohydrát laktosy (viz bod 2 „Atazanavir Mylan obsahuje laktosu“), krospovidon a magnesium-stearát. Tobolka a inkoust potisku obsahují oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172), patentní modř V (E131), želatinu, šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, černý oxid železitý (E172) a hydroxid draselný.

#### Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky

- Léčivou látkou je atazanavirum. Jedna tobolka obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas).
- Dalšími látkami jsou monohydrát laktosy, krospovidon a magnesium-stearát. Tobolka a inkoust potisku obsahují žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), patentní modř V (E131), želatinu, šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, černý oxid železitý (E172) a hydroxid draselný.

### Jak Atazanavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky jsou zelenomodré a modré neprůhledné tobolky s černým potiskem „MYLAN“ nad „AR150“ na víčku a těle tobolky.

Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky jsou modré a zelenomodré neprůhledné tobolky s černým potiskem „MYLAN“ nad „AR200“ na víčku a těle tobolky.

Atazanavir Mylan 300 mg tvrdé tobolky jsou červené a zelenomodré neprůhledné tobolky s černým potiskem „MYLAN“ nad „AR300“ na víčku a těle tobolky.

#### Atazanavir Mylan 150 mg tvrdé tobolky

Tento přípravek je dodáván v blistrech obsahujících 60 nebo 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek nebo v lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

#### Atazanavir Mylan 200 mg tvrdé tobolky

Tento přípravek je dodáván v blistrech obsahujících 30, 60 nebo 60 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek nebo v lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

#### Atazanavir 300 mg tvrdé tobolky

Tento přípravek je dodáván v blisterech obsahujících 30 nebo 30 x 1 (jednodávkové blistry) tobolek nebo v lahvičkách obsahujících 30 nebo 90 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## **Držitel rozhodnutí o registraci**

Mylan S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Francie

## **Výrobce**

McDermott Laboratories trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irsko

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Maďarsko

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **Belgique/België/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Mylan AB

Tlf: +46 855 522 750

(Sverige)

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

### **Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: +49-(0) 6172 888 01

### **Nederland**

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 3300

### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Sverige)

### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

### **España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 564 64 00

### **France**

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: +46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: +39 02 612 46921

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: +386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s r. o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.