

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly  
Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly  
Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 79,43 mg monohydrátu laktózy.

### Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 105,91 mg monohydrátu laktózy.

### Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 158,86 monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

### Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula, veľkosť č. 1. Telo kapsuly je biele až takmer biele, viečko kapsuly je hnedasto-oranžové. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka A150. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

### Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula, veľkosť č. 0. Telo a viečko kapsuly je hnedasto-oranžové. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka A200. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

### Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula, veľkosť č. 00. Telo kapsuly je biele až takmer biele, viečko kapsuly je tmavo hnedé. Na viečku kapsuly je vytlačená biela značka A300. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Atazanavir Krka kapsuly, súčasne podávané s nízkou dávkou ritonaviru, sú indikované na liečbu HIV-1 infikovaných dospelých a pediatrických pacientov od 6 rokov veku a starších v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.2).

Na základe dostupných virologických a klinických údajov u dospelých pacientov sa neočakáva prínos u pacientov s výskytom kmeňov rezistentných na viacero proteázových inhibítorov ( $\geq 4$  PI mutácií).

Výber Atazanaviru Krka u dospelých a pediatrických pacientov po predchádzajúcej liečbe má byť založený na výsledkoch individuálnej vírusovej rezistencie a pacientovej terapeutickú anamnéze (pozri časti 4.4 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

### Dávkovanie

#### *Dospelí*

Odporúčaná dávka kapsúl Atazanaviru Krka je 300 mg raz denne podávaná s ritonavírom v dávke 100 mg raz denne s jedlom. Ritonavir sa používa ako booster farmakokinetiky atazanaviru (pozri časti 4.5 a 5.1). (Pozri tiež časť 4.4 Ukončenie liečby ritonavírom len za reštriktívnych podmienok).

*Pediatrickí pacienti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg)*

Dávka kapsúl atazanaviru pre pediatrických pacientov je závislá od telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke 1 a nemá prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých. Atazanavir Krka kapsuly sa musia užívať s ritonavírom a musia sa užívať s jedlom.

**Tabuľka 1: Dávka pre pediatrických pacientov (od 6 rokov do menej ako 18 rokov veku a s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg) pre Atazanavir Krka kapsuly s ritonavírom**

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka Atazanaviru Krka jedenkrát denne	Dávka ritonavíru jedenkrát denne <sup>a</sup>
od 15 do menej ako 35	200 mg	100 mg
najmenej 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup>Ritonavir kapsuly, tablety alebo perorálny roztok.

*Pediatrickí pacienti (vo veku minimálne 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg):*

Iné liekové formy tohto lieku môžu byť dostupné pre pediatrických pacientov vo veku minimálne 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre iné liekové formy). Prestavenie liečby na kapsuly z iných liekových foriem sa odporúča hneď, ako sú pacienti schopní trvalo kapsuly prehĺtať.

Pri prestavovaní liekových foriem môže byť potrebná zmena dávky. Pozrite si tabuľku dávkovania pre špecifické liekové formy (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre iné liekové formy).

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania. Atazanavir Krka s ritonavírom sa neodporúča u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Atazanavir s ritonavírom nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene sa má Atazanavir Krka s ritonavírom podávať opatrne. Atazanavir Krka s ritonavírom sa nesmie podávať pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

V prípade ukončenia liečby ritonavírom zo začiatočného odporúčaného režimu s ritonavírom na zosilnenie účinku (pozri časť 4.4) možno pokračovať v liečbe Atazanavírom Krka v dávke 400 mg bez zosilnenia účinku u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene so zníženou dávkou 300 mg jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Atazanavir Krka bez zosilnenia účinku sa nesmie použiť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie

pečene.

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Počas druhého a tretieho trimestra gravidity:

Atazanavir Krka 300 mg s ritonavírom 100 mg nemôžu poskytnúť dostatočnú expozíciu atazanaviru, obzvlášť vtedy, keď účinnosť atazanaviru alebo celého režimu môže byť znížená v dôsledku rezistencie na liek. Pretože sú k dispozícii obmedzené dostupné údaje a vzhľadom na individuálnu variabilitu pacienta počas gravidity, môže sa na zabezpečenie adekvátnej expozície zväziť terapeutické monitorovanie liekov (Therapeutic Drug Monitoring-TDM).

Ak sa atazanavir podáva s liekmi, o ktorých je známe, že znižujú expozíciu atazanaviru (napr. tenofovir-dizoproxil alebo antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov) očakáva sa riziko ďalšieho zníženia jeho expozície.

- Ak je potrebný tenofovir-dizoproxil alebo antagonista H<sub>2</sub>-receptorov, môže sa zväziť zvýšenie dávky na Atazanavir Krka 400 mg s ritonavírom 100 mg s terapeutickým monitorovaním liekov (pozri časti 4.6 a 5.2).
- Použitie Atazanaviru Krka s ritonavírom u gravidných pacientok, ktoré dostávajú aj tenofovir-dizoproxil a aj antagonistu H<sub>2</sub>-receptorov sa neodporúča.

(Pozri časť 4.4 Ukončenie liečby ritonavírom len za reštriktívnych podmienok).

Počas obdobia po pôrode:

Po možnom znížení expozície atazanaviru počas druhého a tretieho trimestra sa môžu expozície atazanaviru prvé dva mesiace po pôrode zvýšiť (pozri časť 5.2). Preto pacientky po pôrode majú byť starostlivo monitorované pre výskyt nežiaducich reakcií.

- V tomto období pacientky po pôrode majú dodržiavať rovnaké odporúčanie týkajúce sa dávky ako pacientky, ktoré nie sú gravidné, vrátane tých odporúčaní pre súbežné užívanie liekov o ktorých je známe, že ovplyvňujú expozíciu atazanaviru (pozri časť 4.5).

#### *Pediatrickí pacienti (vo veku do 3 mesiacov)*

Atazanavir Krka sa nemá používať u detí vo veku do 3 mesiacov z dôvodu bezpečnostných obáv, najmä po zohľadnení možného rizika vzniku novorodeneckej žltacky.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa prehltajú nerozhryzené.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).

Atazanavir Krka je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou insuficienciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Atazanavir Krka s ritonavírom je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou insuficienciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Súbežné podávanie so simvastatínom alebo lovastatínom (pozri časť 4.5).

Kombinácia s rifampicínom (pozri časť 4.5).

Kombinácia s PDE5 inhibítorom sildenafilom, len ak sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pozri časti 4.4 a 4.5.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 izoformy cytochrómu P450 a majú úzku terapeutickú šírku (napr. kvetiapín, lurazidón, alfuzosín, astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil, triazolam, midazolam podávaný perorálne (opatrnosť pri parenterálnom podávaní midazolamu, pozri časť 4.5) lomitapid a námellové alkaloidy, najmä ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s kombináciou fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Súbežné podávanie atazanaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg raz denne nebolo klinicky vyhodnocované. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil atazanaviru (srdcové efekty, hyperbilirubinémia), a preto sa neodporúča. Zvýšenie dávky ritonaviru na 200 mg raz denne sa môže zväziť, len keď je atazanavir s ritonavírom súbežne podávaný s efavirenzom. V tomto prípade treba zabezpečiť starostlivé klinické monitorovanie (pozri nižšie Liekové a iné interakcie).

##### Pacienti s koexistujúcimi stavmi

Porucha funkcie pečene: Atazanavir sa primárne metabolizuje pečeňou a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa pozorovali jeho zvýšené plazmatické koncentrácie (pozri časti 4.2 a 4.3). Bezpečnosť a účinnosť atazanaviru sa u pacientov s významným existujúcim ochorením pečene nestanovila. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa tiež oboznámate s príslušnými súhrmi charakteristických vlastností pre tieto lieky (pozri časť 4.8).

Pacienti s existujúcou pečeňovou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú zvýšený výskyt funkčných abnormalít pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú sa sledovať štandardným spôsobom. Ak sa u týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväziť prerušenie alebo ukončenie terapie.

Porucha funkcie obličiek: Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Atazanavir Krka sa však neodporúča u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze (pozri časti 4.2 a 5.2).

Predĺženie QT intervalu: V klinických štúdiách sa pozorovalo asymptomatické od dávky závislé predĺženie PR intervalu súvisiaceho s podávaním atazanaviru. Pri podávaní liekov, u ktorých je známe, že indukujú predĺženia PR, sa má postupovať obozretne. Pacienti s pre-existujúcimi poruchami konduktivity (atrioventrikulárna blokáda druhého alebo vyššieho stupňa alebo komplexná ramienková blokáda) majú Atazanavir Krka užívať opatrne a len vtedy, ak prínos prevýši riziko (pozri časť 5.1). Mimoriadna opatnosť je potrebná pri predpisovaní Atazanaviru Krka súčasne s liekmi, ktoré majú potenciál zvyšovať QT interval a/alebo u pacientov s pre-existujúcimi rizikovými faktormi (bradykardia, predĺžený kongenitálny QT interval, elektrolytová nerovnováha (pozri časti 4.8 a 5.3).

Pacienti s hemofíliou: U pacientov s hemofíliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz sa vyskytli prípady zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol dodatočne podávaný faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov, liečba inhibítormi proteáz naďalej pokračovala alebo sa znovu obnovila, ak bola predtým prerušená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď spôsob účinku nie je známy. Pacienti s hemofíliou sa majú preto upozorniť na zvýšenú možnosť krvácania.

##### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú

silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené. V klinických štúdiách, atazanavir (s alebo bez ritonaviru) preukázal indukciu dyslipidémie nižšieho rozsahu v porovnaní s komparátormi.

#### Hyperbilirubinémia

U pacientov užívajúcich atazanavir sa vyskytli prípady reverzibilného zvýšenia nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu súvisiaceho s inhibíciou UDP-glukuronyltransferázy (UGT) (pozri časť 4.8). Odlišné etiológie sa majú posúdiť v prípadoch zvýšenia hepatálnej transaminázy, ktorá sa vyskytne spolu so zvýšenou hladinou bilirubínu u pacientov liečených atazanavirom. Ak je žltáčka alebo sklerový ikterus neakceptovateľná pacientom, je možné zvážiť alternatívnu antiretrovírusovú terapiu namiesto Atazanaviru Krka. Zníženie dávky atazanaviru sa neodporúča, pretože môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vývoj rezistencie.

Indinavir je tiež spojený s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou vzhľadom na inhibíciu UGT. Kombinácia atazanaviru s indinavirom sa neskúmala a súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Ukončenie liečby ritonavirom len za reštriktívnych podmienok

Odporúčaná štandardná liečba je Atazanavir Krka so zosilneným účinkom s ritonavirom na zabezpečenie optimálnych farmakokinetických parametrov a úrovne virologickej supresie. Ukončenie liečby ritonavirom z režimu na zosilnenie účinku Atazanaviru Krka sa neodporúča, no môže sa zvážiť u dospelých pacientov pri dávke 400 mg jedenkrát denne s jedlom, len pri nasledovnej kombinácii reštriktívnych podmienok:

- absencia predchádzajúceho virologického zlyhania
- nedetegovaná virologická záťaž počas minimálne 6 mesiacov pri súčasnom režime
- virologické kmene neukrývajúce mutácie (resistance associated mutations, RAMs) súvisiace s rezistenciou HIV na súčasný režim.

Atazanavir Krka podávaný bez ritonaviru sa nemá zvažovať u pacientov liečených základným režimom, ktorý obsahuje tenofovir-dizoproxil a ďalšie súbežne podávané lieky, ktoré znižujú biologickú dostupnosť atazanaviru (pozri časť 4.5 V prípade ukončenia liečby ritonavirom z odporúčaného režimu na zosilnenie účinku atazanaviru) alebo v prípade, že je dodržiavanie takéhoto režimu považované za rizikové.

Atazanavir Krka podávaný bez ritonaviru sa nemá používať u gravidných pacientok za predpokladu, že môže viesť k suboptimálnej expozícii týkajúcej sa konkrétne infekcie matky a vertikálneho prenosu.

#### Cholelitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila cholelitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. Ak sa vyskytnú prejavy alebo symptómy cholelitiázy, možno zvážiť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

#### Chronické ochorenie obličiek

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavirom s ritonavirom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek. Veľká prospektívna observačná štúdia preukázala súvislosť medzi zvýšeným výskytom chronického ochorenia obličiek a kumulatívnou expozíciou režimu s obsahom atazanaviru/ritonaviru u pacientov infikovaných HIV s normálnou eGFR na začiatku liečby. Táto súvislosť sa pozorovala nezávisle do expozície tenofovir-disoproxilom. V priebehu trvania liečby má pretrvávajúce pravidelné sledovanie funkcie obličiek pacientov (pozri časť 4.8).

#### Nefrolitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila nefrolitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. V niektorých prípadoch sa nefrolitiáza spájala s akútnym zlyhaním obličiek alebo insuficienciou obličiek. Ak sa

vyskytnú prejavy alebo symptómy nefrolitiázy, možno zvážiť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

#### Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (Combination Antiretroviral Therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

#### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

#### Vyrážka a súvisiace syndrómy

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavia počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavirom.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a lieková vyrážka s eozinofíliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) boli hlásené u pacientov liečených atazanavirom. Pacienti sa majú byť upozornení na príznaky a symptómy a starostlivo sledovaní pre kožné reakcie. Liečba Atazanavirom Krka sa má ukončiť, ak sa objaví ťažká vyrážka.

Najlepšie výsledky pri manažovaní týchto udalostí vychádzajú z včasnej diagnostiky a okamžitého prerušenia podávania akýkoľvek podozrivých liekov. Ak sa u pacienta v súvislosti s užívaním Atazanaviru Krka objaví SJS alebo DRESS, liečba Atazanavirom Krka nesmie byť znovunasadená.

#### Interakcie s inými liekmi

Kombinácia Atazanaviru Krka s atorvastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Atazanaviru Krka s nevirapínom alebo efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa vyžaduje súbežné podávanie Atazanaviru Krka s NNRTI, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky Atazanaviru Krka na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinácii s efavirenzom spolu so starostlivým klinickým monitorovaním.

Atazanavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie Atazanaviru Krka a liekmi, ktoré indukujú CYP3A4, sa neodporúča (pozri časti 4.3 a 4.5).

PDE5 inhibítory používané na liečbu erektilnej dysfunkcie: mimoriadna opatrnosť je potrebná pri predpisovaní PDE5 inhibítorov (sildenafil, tadalafil alebo vardenafil) na liečbu erektilnej dysfunkcie u pacientov užívajúcich Atazanavir Krka. Predpokladá sa, že súbežné podávanie Atazanaviru Krka s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie, čo môže viesť k nežiaducim reakciám spojeným s PDE5 inhibítormi, ako je hypotenzia, vizuálne zmeny a priapizmus (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu a Atazanaviru Krka s ritonavírom sa neodporúča, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika neodôvodňuje použitie vorikonazolu.

U väčšiny pacientov sa očakáva zníženie expozícií vorikonazolu aj atazanaviru. U malého počtu pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa očakávajú významne zvýšené expozície vorikonazolu

(pozri časť 4.5).

Súbežné použitie Atazanaviru Krka /ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie salmeterolu a Atazanaviru Krka môže viesť k zvýšeniu kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí spojených so salmeterolom. Súbežné podávanie salmeterolu a Atazanaviru Krka sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Absorpcia atazanaviru môže byť znížená v prípade, keď je žalúdočné pH zvýšené bez ohľadu na príčinu.

Súbežné podávanie Atazanaviru Krka s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia Atazanaviru Krka s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie kombinácie so zvýšenou dávkou Atazanaviru Krka na 400 mg so 100 mg ritonaviru, dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s 20 mg omeprazolu sa nemajú prekročiť.

Súbežné podávanie Atazanaviru Krka s inými hormonálnymi kontraceptívami alebo perorálnymi kontraceptívami, obsahujúcimi iné progestogény ako norgestimát alebo noretindrón, sa neskúmalo, a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

#### Pediatrická populácia

##### *Bezpečnosť*

Asymptomatický predĺžený PR interval sa vyskytol častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých. Asymptomatická AV blokáda prvého a druhého stupňa bola hlásená u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie PR, majú byť používané s opatrnosťou. U pediatrických pacientov s preexistujúcimi problémami vodivosti (druhý a vyšší stupeň átrioventrikulárnej blokády alebo komplexná blokáda ramienkového zväzku) má byť Atazanavir Krka používaný s opatrnosťou a iba vtedy, ak prínos prevyšuje riziko. Monitorovanie srdca sa odporúča na základe prítomných klinických výsledkov (napr. bradykardia).

##### *Účinnosť*

Atazanavir/ritonavir nie je účinný na vírusové kmene, ktoré nesú početné mutácie rezistencie.

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súbežnom podávaní Atazanaviru Krka s ritonavírom je profil metabolických liekových interakcií pre ritonavir určujúci, pretože ritonavir je silnejším CYP3A4 inhibítorom než atazanavir. Je nevyhnutné konzultovať súhrn charakteristických vlastností pre ritonavir pred začatím terapie Atazanavírom Krka s ritonavírom.

Atazanavir sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A4. Tým inhibuje CYP3A4. Preto je Atazanavir Krka s ritonavírom kontraindikovaný pri podávaní s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index: kvetiapín, lurazidón, alfuzosín, astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil, triazolam, perorálne podávaný midazolam, lomitapid a námeľové alkaloidy, hlavne ergotamín a dihydroergotamín (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie atazanaviru s liekmi obsahujúcimi grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky



elbasviru/grazopreviru je kontraindikované, pretože sa zvyšujú plazmatické koncentrácie grazopreviru a elbasviru a možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT súvisiacich so zvýšenými koncentraciami grazopreviru (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie atazanaviru s kombináciou fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).

#### Iné interakcie

Interakcie medzi atazanavirom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (zvýšenie je uvedené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny ako “↔”). V prípade dostupnosti sú v zátvorke uvedené 90 % intervaly spoľahlivosti (IS). Štúdie uvedené v Tabuľke 2 boli vykonané na zdravých dobrovoľníkoch, pokiaľ nie je inak uvedené. Je dôležité poznamenať, že mnohé štúdie boli vykonané s atazanavirom bez potencionovania jeho účinku, čo nie je odporúčaný režim pre atazanavir (pozri časť 4.4).

Ak je ukončenie liečby ritonavikom požadované z medicínskeho hľadiska za reštriktívnych podmienok (pozri časť 4.4), špeciálna pozornosť sa má venovať interakciám atazanaviru, ktoré sa môžu pri absencii ritonaviru zmeniť (pozri informácie nižšie Tabuľka 2).

**Tabuľka 2: Interakcie medzi atazanavirom a inými liekmi**

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania pri súbežnom podávaní
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ PROTI HCV</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	AUC atazanaviru ↑43 % (↑30 % ↑57 %) C <sub>max</sub> atazanaviru ↑12 % (↑1 % ↑24 %) C <sub>min</sub> atazanaviru ↑23 % (↑13 % ↑134 %)  AUC grazopreviru: ↑958 % (↑678 % ↑1 339 %) C <sub>max</sub> grazopreviru: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) C <sub>min</sub> grazopreviru: ↑1 064 % (↑696 % ↑1 602 %)  Koncentrácie grazopreviru boli veľmi zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavikom.	Súbežné podávanie atazanaviru a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované, pretože sa významne zvyšujú plazmatické koncentrácie grazopreviru a súvisiaca možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT (pozri časť 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	AUC atazanaviru ↑7 % (↓2 % ↑17 %) C <sub>max</sub> atazanaviru ↑2 % (↓4 % ↑8 %) C <sub>min</sub> atazanaviru ↑15 % (↑2 % ↑29 %)  AUC elbasviru: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) C <sub>max</sub> elbasviru: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) C <sub>min</sub> elbasviru: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)  Koncentrácie elbasviru boli zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavikom.	
<b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg jednorazová dávka*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	AUC sofosbuviru: ↑40 % (↑25 % ↑57 %)  C <sub>max</sub> sofosbuviru: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)  AUC velpatasviru: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) C <sub>max</sub> velpatasviru: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)  AUC voxilapreviru: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) C <sub>max</sub> voxilapreviru: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)	Očakáva sa, že súbežné podávanie atazanaviru s liekmi obsahujúcimi voxilaprevir zvýši koncentráciu voxilapreviru. Súbežné podávanie atazanaviru s režimami s obsahom voxilapreviru sa neodporúča

	<p>*Chýbajú farmakokinetické interakcie väzbovostí 70-143 %</p> <p>Účinok expozície atazanaviru a ritonaviru sa neskúmal. Očakávané: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom/ritonavírom a sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom je inhibícia OATP1B, Pgp a CYP3A.</p>	
<p><b>Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne*)</p>	<p>AUC glekapreviru: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) C<sub>max</sub> glekapreviru: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) C<sub>min</sub> glekapreviru: ↑1330 % (↑885 % ↑1 970 %)</p> <p>AUC pibrentasviru: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) C<sub>max</sub> pibrentasviru: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) C<sub>min</sub> pibrentasviru: ↑129 % (↑95 % ↑168 %)</p> <p>* Je hlásený účinok atazanaviru a ritonaviru na prvú dávku glekapreviru a pibrentasviru.</p>	<p>Súbežné podávanie atazanaviru s glekaprevírom/pibrentasvírom je kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).</p>
<p><b>ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY</b></p>		
<p><i>Proteázové inhibitory:</i> Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a iných proteázových inhibítorov nebolo skúmané, ale dá sa očakávať zvýšenie expozície na iné proteázové inhibitory. Preto sa súbežné podávanie neodporúča.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg raz denne)</p> <p>Štúdie vykonané na HIV infikovaných pacientoch.</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 kombinovaných analýzach sa atazanavir v dávke 300 mg a ritonavir v dávke 100 mg (n=33) porovnával s atazanavirom v dávke 400 mg bez ritonaviru (n=28). Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom a ritonavírom je CYP3A4 inhibícia.</p>	<p>Ritonavir 100 mg raz denne sa používa ako booster pre farmakokinetiku atazanaviru.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir sa spája s nepriamou nekonjugovanou hyperbilirubinémiou vplyvom inhibície UGT.</p>	<p>Súbežné podávanie atazanaviru a indinaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
<p><i>Nukleozidové/nukleotidové inhibitory reverznej transkriptázy (NRTI)</i></p>		
<p><b>Lamivudín 150 mg dvakrát denne + zidovudín 300 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)</p>	<p>Nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie lamivudínu a zidovudínu.</p>	<p>Na základe týchto údajov a z dôvodu, že sa u ritonaviru neočakáva významný vplyv na farmakokinetiku NRTI, sa pri súbežnom podávaní týchto liekov a atazanaviru neočakáva signifikantná zmena expozície súbežne podávaných liekov.</p>
<p><b>Abakavir</b></p>	<p>Pri súbežnom podávaní abakaviru a atazanaviru sa neočakáva signifikantná zmena expozície abakaviru.</p>	

<p><b>Didanozín (pufrované tablety) 200 mg/stavudín 40 mg, obidva ako jednorazová dávka (atazanavir 400 mg jednorazová dávka)</b></p>	<p>Atazanavir, súbežne podávaný 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, podávaný 1 hodinu 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>Koncentrácie atazanaviru boli značne znížené, keď sa podával súbežne s didanozínom (pufrované tablety) a stavudínom. Mechanizmus interakcie je v redukovaní solubility atazanaviru so zvýšením pH vo vzťahu k prítomnosti antacid v pufrovaných tabletách didanozínu. Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie didanozínu a stavudínu.</p>	<p>Didanozín sa má podávať nalačno 2 hodiny po podaní atazanaviru užitého s jedlom. Pri súbežnom podávaní stavudínu a atazanaviru sa neočakáva významná zmena expozície stavudínu.</p>
<p><b>Didanozín (gastrorezistentné kapsuly) 400 mg jednorazová dávka (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</b></p>	<p>Didanozín (s jedlom)  Didanozín AUC ↓34 % (↓41 % ↓27 %)  Didanozín C<sub>max</sub> ↓38 % (↓48 % ↓26 %)  Didanozín C<sub>min</sub> ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie atazanaviru, keď sa podával s didanozínom vo forme gastrorezistentných kapsúl, ale podávanie s jedlom znížilo koncentrácie didanozínu.</p>	
<p><b>Tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg raz denne (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</b></p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxililu.</p> <p>Štúdie vykonané na HIV infikovaných pacientoch</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 kombinovaných analýzach z niekoľkých klinických štúdií bol atazanavir/ritonavir 300/100 mg súbežne podávaný s tenofovir-dizoproxilfumarátom v dávke 300 mg (n=39) porovnávaný s atazanavirom/ritonavírom v dávke 300/100 mg (n=33).</p> <p>Účinnosť atazanaviruritonaviru v kombinácii s tenofovir-dizoproxilfumarátom u pacientov po predchádzajúcej liečbe bola demonštrovaná v klinickej štúdii 045 a v liečbe pacientov bez predchádzajúcej liečby v klinickej štúdii 138 (pozri časti 4.8 a 5.1). Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom a tenofovir-dizoproxilfumarátom nie je známy.</p>	<p>Ak sa súbežne podáva s tenofovir-dizoproxilfumarátom, odporúča sa, aby sa podával atazanavir 300 mg so 100 mg ritonaviru a 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu (všetky ako jednorazová dávka s jedlom).</p>
<p><b>Tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg raz denne (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</b></p> <p>300 mg tenofovir-</p>	<p>Tenofovir-dizoproxilfumarát AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %)  Tenofovir-dizoproxilfumarát C<sub>max</sub> ↑34 % (↑20 % ↑51 %)  Tenofovir-dizoproxilfumarát C<sub>min</sub> ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovir-dizoproxilfumarátom vrátane renálnych ochorení.</p>

dizoproxilfumarátu zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu.		
<i>Nenukleo(z/t)idové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg jedenkrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)	Atazanavir (popoludní): všetky podania s jedlom Atazanavir AUC ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	Súbežné podávanie efavirenz a atazanaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>Efavirenz 600 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonavírom 200 mg raz denne)	Atazanavir (popoludní): všetky podania s jedlom Atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** Atazanavir C <sub>max</sub> ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** Atazanavir C <sub>min</sub> ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** * Keď je porovnávaný s atazanavirom 300 mg/ritonavírom 100 mg raz denne večer bez efavirenz. Zníženie C <sub>min</sub> atazanaviru môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcie efavirenz/atazanaviru je CYP3A4 indukcia. ** Založené na historickom porovnaní.	
<b>Nevirapín 200 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)  Štúdia vykonaná na HIV infikovaných pacientoch	Nevirapín AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapín C <sub>max</sub> ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapín C <sub>min</sub> ↑35 % (↑25 % ↑47 %)  Atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*  * Keď je porovnávaný s atazanavirom v dávke 300 mg a ritonavírom v dávke 100 mg bez nevirapínu. Zníženie C <sub>min</sub> atazanaviru môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcií nevirapínu/atazanaviru je CYP3A4 indukcia.	Súbežné podávanie nevirapínu a atazanaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<i>Inhibitory integrázy</i>		
<b>Raltegravir 400 mg dvakrát denne</b> (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41 % Raltegravir C <sub>max</sub> ↑24 % Raltegravir C <sub>12hr</sub> ↑77 %  Mechanizmom je UGT1A1 inhibícia.	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
<b>Klaritromycín 500 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Klaritromycín AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromycín C <sub>max</sub> ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromycín C <sub>min</sub> ↑160 % (↑135 % ↑188 %)  14-OH klaritromycín 14-OH klaritromycín AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycín C <sub>max</sub> ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycín C <sub>min</sub> ↓62 % (↓66 % ↓58 %)	Nie je možné urobiť žiadne odporúčania týkajúce sa redukcie dávky; opatnosť je preto potrebná, ak sa atazanavir podáva súbežne s klaritromycínom.

	<p>Atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6 % (↓7 % ↑20 %)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Redukcia dávky klaritromycínu môže viesť k subterapeutickým koncentráciám 14-OH klaritromycínu. Mechanizmus interakcie klaritromycínu/atazanaviru je CYP3A4 inhibícia.</p>	
<b>FUNGICÍDNE LÁTKY</b>		
<b>Ketokonazol 200 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Nepozoroval sa žiaden signifikantný účinok na koncentrácie atazanaviru.	Ketokonazol a itraconazol sa majú s atazanavirom/ritonaviirom používať opatrne, vysoké dávky ketokonazolu a itraconazolu (>200 mg/deň) sa neodporúčajú.
<b>Itrakonazol</b>	Itrakonazol, podobne aj ketokonazol, je silným inhibítorom ako aj substrátom CYP3A4.	
	Vychádzajúc z údajov získaných z iných potencovaných inhibítorov proteáz a ketokonazolu, v ktorých bola AUC ketokonazolu 3-násobne vyššia, sa u atazanaviru/ritonaviru očakáva zvýšenie koncentrácií ketokonazolu alebo itraconazolu.	
<b>Vorikonazol 200 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne)  Jedinci s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19.	<p>Vorikonazol AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %)  Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓10 % (↓22 % ↓4 %)  Vorikonazol C<sub>min</sub> ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13 % (↓20 % ↓4 %)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %)  Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9 % (↓17 % ↔0 %)  Ritonavir C<sub>min</sub> ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>U väčšiny pacientov s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19 sa očakáva zníženie expozícií vorikonazolu aj atazanaviru.</p>	<p>Súbežné podávanie vorikonazolu a atazanaviru s ritonaviirom sa neodporúča, pokiaľ použitie vorikonazolu u pacientov nie je opodstatnené pomerom prínosu/rizika (pozri časť 4.4).</p> <p>V čase, keď sa vyžaduje liečba vorikonazolom sa má, ak je to možné, zistiť CYP2C19 genotyp pacienta.</p> <p>Preto, ak je kombinácia nevyhnutná, majú sa vykonať nasledovné odporúčania v súlade so stavom CYP2C19:</p>
<b>Vorikonazol 50 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne)  Jedinci bez funkčnej alely pre CYP2C19	<p>Vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %)  Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑438 % (↑355 % ↑539 %)  Vorikonazol C<sub>min</sub> ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %)  Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11 % (↓24 % ↑4 %)  Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>U malého počtu pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa očakávajú významne zvýšené expozície vorikonazolu.</p>	<p>- u pacientov s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19 sa odporúča dôkladné klinické sledovanie straty účinnosti vorikonazolu (klinické znaky) aj atazanaviru (virologická odpoveď).</p> <p>- u pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa odporúča dôkladné klinické a laboratórne sledovanie výskytu nežiaducich udalostí spojených s vorikonazolom.</p> <p>Ak nie je možné zistiť genotyp, má sa vykonať celkový monitoring bezpečnosti</p>

		a účinnosti.
<b>Flukonazol 200 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg raz denne)	Koncentrácie atazanaviru a flukonazolu neboli signifikantne ovplyvnené, keď sa atazanavir/ritonavir podával súběžne s flukonazolom.	Nie sú potrebné úpravy dávkovania flukonazolu a atazanaviru.
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LÁTKY</b>		
<b>Rifabutin 150 mg dvakrát týždenne</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg raz denne)	Rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %) ** Rifabutin C <sub>max</sub> ↑149 % (↑103 % ↑206 %) ** Rifabutin C <sub>min</sub> ↑40 % (↑5 % ↑87 %) **  25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C <sub>max</sub> ↑677 % (↑513 % ↑883 %) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C <sub>min</sub> ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %) **  ** Keď je porovnávaný so samotným rifabutínom 150 mg raz denne. Celková AUC rifabutínu a 25-O-desacetyl-rifabutínu ↑119 % (↑78 % ↑169 %).  Farmokinetika atazanaviru v predchádzajúcich štúdiách nebola rifabutínom pozmenená.	Ak sa podáva s atazanavirom, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovených dňoch (napríklad pondelok-streda-piatok). Zvýšené monitorovanie treba zabezpečiť pre nežiaduce reakcie spojené s rifabutínom, vrátane neutropénie a uveitídy kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Okrem toho, zníženie dávky rifabutínu na 150 mg dvakrát týždenne v stanovených dňoch je odporúčané pacientom, ktorí netolerujú dávku 150 mg 3-krát týždenne. Má sa myslieť na to, že dávkovanie 150 mg dvakrát týždenne nemôže poskytnúť optimálnu expozíciu rifabutínu, takto vedie k riziku rifamycínovej rezistencie a zlyhaniu liečby. Nie je potrebná úprava dávky atazanaviru.
<b>Rifampicín</b>	Rifampicín je silný CYP3A4 induktor, ktorý zapríčiňuje 72 % zníženie AUC atazanaviru, ktoré môže viesť k virologickému zlyhaniu a vývoju rezistencie. Vyskytla sa vysoká frekvencia pečevných reakcií počas pokusov prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky atazanaviru alebo iných proteázových inhibítorov s ritonavikom.	Kombinácia rifampicínu a atazanaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ</b>		
<b>Kvetiapín</b>	V dôsledku inhibície CYP3A4 atazanavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu	Súběžné podávanie kvetiapínu a atazanaviru je kontraindikované, pretože atazanavir môže zvýšiť toxicitu týkajúcu sa kvetiapínu. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
<b>Lurazidón</b>	Predpokladá sa, že atazanavir zvyšuje plazmatické hladiny lurazidónu v dôsledku inhibície CYP3A4.	Súběžné podávanie lurazidónu s atazanavirom je kontraindikované, pretože to môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s lurazidónom (pozri časť 4.3).
<b>LÁTKY REDUKUJÚCE ŽALÚDOČNÚ KYSELINU</b>		
<i>Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov</i>		
<b>Bez tenofoviru</b>		
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonavikom pri odporúčanej dávke 300/100 mg raz denne		<b>U pacientov, ktorí užívajú tenofovir</b> , ak sú atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a antagonista H <sub>2</sub> -receptorov podávané súběžne,
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20 % (↓32 % ↓7 %)	

	Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	nemá byť prekročená dávka zodpovedajúca famotidínu 20 mg dvakrát denne. Ak je potrebné podať vyššiu dávku antagonistu H <sub>2</sub> -receptora (napr. famotidín 40 mg dvakrát denne alebo iný ekvivalent), je možné zvážiť zvýšenie dávky atazanaviru/ritonaviru z 300/100 mg na 400/100 mg.	
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20 % (↓31 % ↓8 %)		
U zdravých dobrovoľníkov s atazanavirom/ritonaviirom pri zvýšenej dávke 400/100 mg raz denne			
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</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-dizoproxilfumarátom 300 mg raz denne (čo zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxililu)</b>			
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonaviirom pri odporúčanej dávke 300/100 mg raz denne			
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	<b>U pacientov, ktorí užívajú tenofovir-dizoproxilfumarát,</b> ak je atazanavir/ritonavir súbežne podávaný s tenofovir-dizoproxilfumarátom a antagonistom H <sub>2</sub> -receptora, odporúča sa zvýšiť dávku atazanaviru na 400 mg s tenofovirom 100 mg. Dávka ekvivalentná 40 mg famotidínu dvakrát denne sa nesmie prekročiť.	
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*		
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonaviirom pri zvýšenej dávke 400/100 mg raz denne			
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</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>Famotidín 40 mg dvakrát denne</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 porovnaní atazanaviru 300 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne a tenofovir-dizoproxilfumarátom fumarátom 300 mg v jednorazovej dávke podanej s jedlom. V porovnaní atazanaviru 300 mg s ritonaviirom 100 mg bez tenofovir-dizoproxilfumarátu sa koncentrácie atazanaviru pravdepodobne dodatočne znížia približne o 20 %.  Mechanizmus interakcie je daný zníženou solubilitou atazanaviru, ktorá je spôsobená zvýšením intra-žalúdočného pH prostredníctvom H <sub>2</sub> blokátorov		
<i>Inhibitory protónovej pumpy</i>			
<b>Omeprazol 40 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne)	Atazanavir (dopoludnia): 2 hod. po omeprazole Atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Súbežné podávanie atazanaviru s ritonaviirom a inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča. Ak sa kombinácii nedá vyhnúť, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviirom; dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s 20 mg omeprazolu sa nemajú prekročiť (pozri časť 4.4).	
<b>Omeprazol 20 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne)	Atazanavir (dopoludnia): 1 hod. po omeprazole Atazanavir AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*  * Keď je porovnávaný s atazanavirom v dávke 300 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne. Zníženie AUC, C <sub>max</sub> a C <sub>min</sub> nebolo oslabené, keď zvýšená dávka atazanaviru/ritonaviirom		

	(400/100 mg raz denne) bola prechodne oddelená od omeprazolu 12 hodinami. Aj keď nebolo skúmané, podobné výsledky sa dajú očakávať aj u iných inhibítorov protónovej pumpy. Toto zníženie expozície na atazanavir môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcie je daný zníženou solubilitou atazanaviru, ktorá je spôsobená zvýšením intra-žalúdočného pH prostredníctvom inhibítorov protónovej pumpy.	
<i>Antacidá</i>		
<b>Antacidá a lieky obsahujúce pufre</b>	Zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru môže byť následkom zvýšeného žalúdočného pH, ak sa antacidá vrátane pufrovaných liekov podávali s atazanavirom.	Atazanavir sa má podávať 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po podaní antacid alebo pufrovaných liekov.
<b>ANTAGONISTY ALFA 1-ADRENORECEPTOROV</b>		
<b>Alfuzosín</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií alfuzosínu, ktoré môžu viesť k hypotenzii. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavrirom	Súbežné podávanie alfuzosínu a atazanaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIKOAGULANCIÁ</b>		
<i>Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanciá (DOACs, Direct-acting oral anticoagulants)</i>		
<b>Apixabán Rivaroxabán</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií apixabanu a rivaroxabanu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a P-gp atazanavirom/ritonavrirom.  Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4 aj P-gp.  Atazanavir je inhibítor CYP3A4. Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.	Súbežné podávanie apixabanu alebo rivaroxabanu a atazanaviru s ritonavrirom sa neodporúča.
<b>Dabigatran</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií dabigatranu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp.  Ritonavir je silný inhibítor P-gp.  Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.	Súbežné podávanie dabigatranu a atazanaviru s ritonavrirom sa neodporúča.
<b>Edoxaban</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií edoxabanu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp atazanavirom/ritonavrirom.	Ak sa edoxaban používa s atazanavirom, je potrebná opatrnosť.  Pozrite si SmPC edoxabanu časť 4.2 a 4.5 ohľadom



	Ritonavir je silný inhibítor P-gp. Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.	odporúčani vhodného dávkovania edoxabanu pri súbežnom podávaní s inhibítormi P-gp.
<i>Antagonisty vitamínu K</i>		
<b>Warfarín</b>	Súbežné podávanie s atazanavirom môže eventuálne zvýšiť alebo znížiť koncentrácie warfarínu.	Počas liečby atazanavirom, hlavne na začiatku liečby sa odporúča starostlivé sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR).
<b>ANTIPILEPTIKÁ</b>		
<b>Karbamazepín</b>	Atazanavir môžu zvýšiť plazmatické hladiny karbamazepínu v dôsledku inhibície CYP3A4. Z dôvodu indukčného účinku karbamazepínu nemožno vylúčiť zníženie expozície atazanaviru.	Karbamazepín sa má v kombinácii s atazanavirom používať s opatnosťou. Ak je to potrebné, monitorujte sérové koncentrácie karbamazepínu a príslušne upravte dávku. Má sa vykonať dôsledné sledovanie virologickej odpovede pacienta.
<b>Fenytoín, fenobarbital</b>	Ritonavir môže znížiť plazmatické hladiny fenytoínu a/alebo fenobarbitalu v dôsledku indukcie CYP2C9 a CYP2C19. Z dôvodu indukčného účinku fenytoínu/fenobarbitalu nemožno vylúčiť zníženie expozície atazanaviru.	Fenobarbital a fenytoín sa majú v kombinácii s atazanavirom/ritonavirou používať s opatnosťou.  Ak sa atazanavir/ritonavir súbežne podávajú s fenytoínom alebo fenobarbitalom, môže byť potrebná úprava dávky fenytoínu alebo fenobarbitalu.  Má sa vykonať dôsledné sledovanie virologickej odpovede pacienta.
<b>Lamotrigín</b>	Súbežné podávanie lamotrigínu a atazanaviru/ritonaviru môže znížiť plazmatické koncentrácie lamotrigínu v dôsledku indukcie UGT1A4.	Lamotrigín sa má v kombinácii s atazanavirom /ritonavirou používať s opatnosťou.  Ak je to potrebné, monitorujte koncentrácie lamotrigínu a príslušne upravte dávku.
<b>ANTINEOPLASTIKÁ A IMUNOSUPRESÍVA</b>		
<i>Antineoplastiká</i>		
<b>Irinotekán</b>	Atazanavir inhibuje UGT a môže interferovať s metabolizmom irinotekánu a tým viesť k zvýšeniu toxicity irinotekánu.	Ak sa atazanavir podáva súbežne s irinotekánom pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na nežiaduce udalosti súvisiace s irinotekánom.
<i>Imunosupresíva</i>		
<b>Cyklosporín Takrolimus Sirolimus</b>	Koncentrácie týchto imunosupresív môžu byť zvýšené, keď sa súbežne podávajú s atazanavirom vzhľadom na CYP3A4 inhibíciu.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutickkej koncentrácie týchto liekov, kým sa ustália plazmatické hladiny.
<b>KARDIOVASKULÁRNE LIEKY</b>		
<i>Antiarytmiká</i>		

<b>Amiodarón, systémový lidokain, chinidín</b>	Koncentrácie týchto antiarytmík môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s atazanavirom. Mechanizmus interakcie amiodarónu alebo systémového lidokainu/atazanaviru je inhibícia CYP3A. Chinidín má úzky terapeutický rozsah a je kontraindikovaný vzhľadom na potenciálnu inhibíciu CYP3A atazanavirom.	Odporúča sa opatrnosť a monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné. Súbežné použitie chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Blokátory kalciových kanálov</i>		
<b>Bepridil</b>	Atazanavir sa nemá používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie s bepridilom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142 % (↑114 % ↑173 %)  Desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121 % (↑102 % ↑142 %)  Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie atazanaviru. Pozoroval sa nárast maximálneho intervalu tepovej frekvencie v porovnaní s podávaním samotného atazanaviru. Súbežné podávanie diltiazemu a atazanaviru/ritonaviru nebolo skúmané. Mechanizmus interakcie diltiazemu/atazanaviru je inhibícia CYP3A4.	Odporúča sa redukcia úvodnej dávky diltiazemu o 50 % s následnou titráciou podľa potreby a monitorovaním EKG.
<b>Verapamil</b>	Sérové koncentrácie verapamilu môžu byť atazanavirom zvýšené vzhľadom na inhibíciu CYP3A4.	Odporúča sa opatrnosť, ak sa verapamil podáva súbežne s atazanavirom.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
<b>Flutikazónpropionát intranazálne 50 µg 4-krát denne počas 7 dní</b> (ritonavir 100 mg kapsuly dvakrát denne)	Plazmatické hladiny flutikazónpropionátu významne vzrástli, zatiaľ čo hladiny vlastného kortizolu poklesli približne o 86 % (90 % interval spoľahlivosti 82-89 %). Väčšie účinky sa dajú očakávať, keď je flutikazón inhalovaný. Systémové kortikosteroidové účinky vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie sa vyskytli u pacientov užívajúcich ritonavir, a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; ktoré sa môžu vyskytnúť aj u iných kortikosteroidov metabolizovaných dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budezonid. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru ešte nie sú známe. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4.	Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a týchto glukokortikoidov sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť redukciu dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadenia glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
<b>EREKTILNÁ DYSFUNKCIA</b>		
<i>PDE5 inhibitory</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil a vardenafil sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s atazanavirom môže viesť k zvýšeným koncentráciám PDE5	Pacienti majú byť upozornení na tieto možné nežiaduce účinky pri používaní PDE5 inhibítorov na erektilnú dysfunkciu

	inhibítora a k zvýšeniu nežiaducich udalostí súvisiacich s PDE5 vrátane hypotenzie, vizuálnych zmien a priapizmu. Mechanizmus tejto interakcie je inhibícia CYP3A4	s atazanavirom/ritonavikom (pozri časť 4.4). Pozri tiež PLŮCNU ARTÉRIOVŮ HYPERTENZIU v tejto tabuľke pre viac informácií o súbežnom podávaní atazanaviru so sildenafilom.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
<b>Ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)</b>	Pri súbežnom použití ľubovníka bodkovaného s atazanavirom sa môže očakávať signifikantná redukcia plazmatickej hladiny atazanaviru. Tento účinok môže byť výsledkom indukcie CYP3A4. Existuje riziko straty terapeutického účinku a vývoj rezistencie (pozri časť 4.3).	Súbežné podávanie atazanaviru s prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný je kontraindikované.
<b>HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
<b>Etinylestradiol 25 µg + norgestimát</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavikom 100 mg raz denne)	Etinylestradiol AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓37 % (↓45 % ↓29 %)  Norgestimát AUC ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimát C <sub>max</sub> ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimát C <sub>min</sub> ↑102 % (↑77 % ↑131 %)  Podávaním samotného atazanaviru sa koncentrácia etinylestradiolu zvýšila vďaka inhibícii UGT a CYP3A4 atazanavirom. Čistý účinok atazanaviru/ritonaviru je znížený hladinami etinylestradiolu kvôli indukčnému účinku ritonaviru.  Zvýšenie expozície progestínom môže viesť k súvisiacim vedľajším účinkom (napr. inzulínovej rezistencii, dyslipidémii, akné a škvritosti), čo môže ovplyvniť compliance.	Ak sa perorálne kontraceptívum podáva s atazanavirom/ritonavikom, odporúča sa, aby perorálne kontraceptívum obsahovalo aspoň 30 µg etinylestradiolu, a aby pacientka presne dodržiavala dávkovací režim kontraceptíva. Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru s inými hormonálnymi kontraceptívami alebo perorálnymi kontraceptívami, obsahujúcimi iné progestogény ako norgestimát, sa neskúmalo, a preto je potrebné sa mu vyhnúť. Odporúča sa alternatívna spoľahlivá metóda antikoncepcie.
<b>Etinylestradiol 35 µg + noretindrón</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Etinylestradiol AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinylestradiol C <sub>max</sub> ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinylestradiol C <sub>min</sub> ↑91 % (↑57 % ↑133 %)  Noretindrón AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindrón C <sub>max</sub> ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretindrón C <sub>min</sub> ↑262 % (↑157 % ↑409 %)  Zvýšenie expozície progestínu môže viesť k súvisiacim nežiaducim účinkom (napr. inzulínová rezistencia, dyslipidémia, akné a špinenie), teda pravdepodobne ovplyvňuje compliance.	
<b>LIEKY UPRAVUJÚCE HLADINU LIPIDOV</b>		
<i>Inhibítory HMG-CoA reduktázy</i>		
<b>Simvastatín</b> <b>Lovastatín</b>	Metabolizmus simvastatínu a lovastatínu je vysoko závislý na CYP3A4 a súbežné podávanie s atazanavirom môže viesť k zvýšeniu ich koncentrácií.	úbežné podávanie simvastatínu alebo lovastatínu s atazanavirom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).
<b>Atorvastatín</b>	Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy	Súbežné podávanie

	môže byť zvýšené aj atorvastatínom, ktorý sa tiež metabolizuje prostredníctvom CYP3A4.	atorvastatínu s atazanavirom sa neodporúča. Ak sa použitie atorvastatínu považuje za striktné nevyhnutné, má sa podať najnižšia možná dávka atorvastatínu so dôkladným monitoringom bezpečnosti (pozri časť 4.4).
<b>Pravastatín Fluvastatín</b>	I napriek tomu, že sa to neskúmalo, existuje možnosť zvýšenia expozície pravastatínu alebo fluvastatínu, ak sa súbežne podajú s inhibítormi proteázy. Pravastatín sa nemetabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2C9.	Je potrebná opatnosť.
<i>Iné látky upravujúce hladinu lipidov</i>		
<b>Lomitapid</b>	Lomitapid je z hľadiska metabolizmu veľmi závislý od CYP3A4 a súbežné podávanie s atazanavirom s ritonavírom môže viesť k zvýšeným koncentráciám.	Súbežné podávanie lomitapidu a atazanaviru s ritonavírom je kontraindikované z dôvodu možného rizika významne zvýšených hladín transamináz a hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
<b>INHALAČNÉ BETA AGONISTY</b>		
<b>Salmeterol</b>	Súbežné podávanie atazanaviru môže viesť k zvýšeným koncentráciám salmeterolu a zvýšiť nežiaduce udalosti spojené so salmeterolom.  Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavírom.	Súbežné podávanie salmeterolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
<b>Buprenorfín, raz denne, stabilná udržiavacia dávka</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)	Buprenorfín AUC ↑67 % Buprenorfín C <sub>max</sub> ↑37 % Buprenorfín C <sub>min</sub> ↑69 %  Norbuprenorfín AUC ↑105 % Norbuprenorfín C <sub>max</sub> ↑61 % Norbuprenorfín C <sub>min</sub> ↑101 %  Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a UGT1A1. Koncentrácie atazanaviru (ak sa podáva s ritonavírom) neboli signifikantne ovplyvnené.	Súbežné podávanie s atazanavirom a ritonavírom si vyžaduje klinické sledovanie sedácie a kognitívnych účinkov. Môže sa zväziť redukcia dávky buprenorfínu.
<b>Metadon, stabilná udržiavacia dávka</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie metadonu. Pokiaľ vezmeme do úvahy, že nízka dávka ritonaviru (100 mg dvakrát denne) nepreukázala signifikantný účinok na koncentrácie metadonu, na základe týchto údajov sa neočakáva interakcia pri súbežnom podávaní metadonu s atazanavirom.	Nie je potrebná úprava dávkovania, ak sa metadon podáva súbežne s atazanavirom.
<b>PLŮCNA ARTERIÁLNA HYPERTENZIA</b>		
<i>PDE5 inhibítory</i>		
<b>Sildenafil</b>	Súbežné podávanie atazanaviru môže viesť k zvýšeným koncentráciám PDE5 inhibítora a zvýšiť nežiaduce udalosti spojené s PDE5 inhibítormi.	Nebola stanovená bezpečná a účinná dávka sildenafilu v kombinácii s atazanavirom, keď sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.

	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirovom.	Použitie sildenafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>SEDATÍVA</b>		
<i>Benzodiazepíny</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam a triazolam sú metabolizované vo veľkej miere prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s atazanavirom môže zapríčiniť veľké zvýšenie koncentrácie týchto benzodiazepínov. Nevykonala sa žiadna lieková interakčná štúdia súbežného podávania atazanaviru s benzodiazepínmi. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakáva významné zvýšenie plazmatických koncentrácií, ak sa midazolam podáva perorálne. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3 – 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Súbežné podávanie atazanaviru s triazolamom alebo perorálne podávaným midazolamom je kontraindikované (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom používaní atazanaviru a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Atazanavir sa má súbežne podávať s parenterálnym midazolamom na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo podobných miestach, aby sa zabezpečilo dôsledné klinické monitorovanie a zodpovedajúca medicínska starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo prolongovanej sedácie. Je potrebné zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podala viac ako jedna dávka midazolamu.

*V prípade ukončenia liečby ritonavirovom z odporúčaného režimu na zosilnenie účinku atazanaviru (pozri časť 4.4)*

Budú platiť rovnaké odporúčania interakcií liečiv s výnimkou:

- že sa súbežné podávanie neodporúča s tenofovirom, boceprevirom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, inhibítormi protónovej pumpy a buprenorfínom.
- že sa súbežné podávanie s famotidínom neodporúča, ale ak sa vyžaduje, atazanavir bez ritonaviru sa má podať buď 2 hodiny po famotidíne alebo 12 hodín pred jeho podaním. Žiadna jednorazová dávka famotidínu nemá presiahnuť 20 mg, a celková denná dávka famotidínu nemá presiahnuť 40 mg.
- potrebné zohľadniť, že
  - súbežné podávanie apixabanu, dabigatranu alebo rivaroxabanu a atazanaviru bez ritonaviru môže ovplyvniť koncentrácie apixabanu, dabigatranu alebo rivaroxabanu
  - súbežné podávanie vorikonazolu a atazanaviru bez ritonaviru môže ovplyvniť koncentrácie atazanaviru
  - súbežné podávanie flutikazónu a atazanaviru bez ritonaviru môže zvýšiť koncentrácie flutikazónu v porovnaní so samostatne podaným flutikazónom
  - ak sa podávajú perorálne kontraceptíva s atazanaviru bez ritonaviru, odporúča sa, aby perorálne kontraceptíva neobsahovali viac než 30 µg etinylestradiolu
  - nevyžaduje sa žiadna úprava dávky lamotrigínu

#### *Pediatrická populácia*

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Priemerný počet údajov u gravidných žien (medzi 300-1 000 výsledkami gravidít) nepreukázal žiadnu malformačnú toxicitu atazanaviru. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť

5.3). Užívanie Atazanaviru Krka s ritonavírom sa môže zväziť počas gravidity len vtedy, ak predpokladaný prínos prevýši potenciálne riziko.

V klinickom skúšaní AI424-182 sa atazanavir/ritonavir (300/100 mg alebo 400/100 mg) podával v kombinácii so zidovudínom/lamivudínom 41 gravidným ženám v priebehu druhého alebo tretieho trimestra. U šiestich z 20 (30 %) žien na atazanavir e/ritonavire 300/100 mg a u 13 z 21 (62 %) žien na atazanavir e/ritonavire 400/100 mg sa vyskytla hyperbilirubinémia 3. až 4. stupňa. V klinickom skúšaní AI424-182 sa nepozorovali žiadne prípady laktátovej acidózy.

Štúdia hodnotila 40 detí, ktoré dostávali antiretrovírusovú profylaktickú liečbu (ktorá nezahŕňala atazanavir), a ktoré boli negatívne na HIV-1 DNA v čase pôrodu a/alebo počas prvých 6 mesiacov po pôrode. U troch z 20 detí (15 %) narodených ženám liečeným atazanavirom/ritonavírom 300/100 mg a u štyroch z 20 detí (20 %) narodených ženám liečeným atazanavirom/ritonavírom 400/100 mg sa vyskytol bilirubín 3.-4. stupňa. Neexistujú žiadne dôkazy o patologickej žltacke a šesť zo 40 detí v tejto štúdii dostávalo fototerapiu maximálne 4 dni. Nevyskytli sa žiadne hlásené prípady jadrového ikteru u novorodencov.

Pre odporúčania dávkovania pozri časť 4.2. a pre farmakokinetické údaje pozri časť 5.2.

Nie je známe, či podávanie atazanaviru s ritonavírom matkám počas gravidity spôsobuje fyziologickú hyperbilirubinémiu a jadrový ikterus u novorodencov a dojčiat. V predpôrodnom období sa má zväziť dodatočné sledovanie.

#### Dojčenie

Atazanavir bol detekovaný v materskom mlieku. Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili.

#### Fertilita

V neklinických štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývinu potkanov atazanavir zmenil cyklus ruje bez účinku na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby režimami, ktoré zahŕňajú atazanavir, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Profil bezpečnosti atazanaviru v kombinovanej terapii s inými antiretrovírusovými liekmi sa hodnotil klinickými štúdiami u 1 806 dospelých pacientov užívajúcich atazanavir v dávke 400 mg jedenkrát denne (1 151 pacientov, medián trvania 52 týždňov a maximum trvania 152 týždňov) alebo atazanavir 300 mg s ritonavírom jedenkrát denne (655 pacientov, medián trvania 96 týždňov a maximum trvania 108 týždňov).

Nežiaduce reakcie boli konzistentné medzi pacientmi, ktorí užívali atazanavir 400 mg a pacientmi, ktorí užívali atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg raz denne, okrem žltacky a zvýšenia hladín celkového bilirubínu, ktoré boli častejšie hlásené pri kombinovanom podávaní atazanaviru plus ritonaviru.

Medzi pacientmi, ktorí užívali atazanavir 400 mg raz denne alebo atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg raz denne boli bez ohľadu na závažnosť najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, u ktorých sa predpokladala aspoň minimálna súvislosť s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI: nauzea (20 %), hnačka (10 %) a žltacka (13 %). Medzi pacientmi užívajúcimi atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg bola frekvencia žltacky 19 %. Vo väčšine prípadov sa výskyt žltacky pozoroval do niekoľkých dní až niekoľkých mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavirom s

ritonavírom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek. Veľká prospektívna observačná štúdia preukázala súvislosť medzi zvýšeným výskytom chronického ochorenia obličiek a kumulatívnou expozíciou režimu s obsahom atazanaviru/ritonaviru u pacientov infikovaných HIV s normálnou eGFR na začiatku liečby. Táto súvislosť sa pozorovala nezávisle do expozície tenofovir-disoproxilom. V priebehu trvania liečby má pretrvávajúť pravidelné sledovanie funkcie obličiek pacientov (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií pri atazanavire je založené na údajoch o bezpečnosti z klinických skúšaní a postmarketingových skúseností. Frekvencia je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<i>Poruchy imunitného systému:</i>	menej časté: hypersenzitívnosť
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	menej časté: zníženie telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, anorexia, zvýšenie chuti do jedla
<i>Psychické poruchy:</i>	menej časté: depresia, dezorientácia, anxieta, insomnie, poruchy spánku, abnormálne sny
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolesť hlavy menej časté: periférna neuropatia, synkopa, amnézia, závrat, spavosť, porucha chuti
<i>Poruchy oka:</i>	časté: ikterus očného bielka
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	menej časté: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> zriedkavé: predĺženie QT intervalu <sup>a</sup> , edém, palpitácie
<i>Poruchy ciev:</i>	menej časté: hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	menej časté: dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	časté: vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia menej časté: pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, aftózna stomatitída, flatulencia, sucho v ústach
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	časté: žltáčka menej časté: hepatitída, cholelitiáza <sup>a</sup> , cholestáza <sup>a</sup> zriedkavé: hepatosplenomegália, cholecystitída <sup>a</sup>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	časté: vyrážka; menej časté: multiformný erytém <sup>a,b</sup> , toxické kožné výsevy <sup>a,b</sup> , lieková vyrážka s eozinofíliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedém <sup>a</sup> , urtikária, alopecia, pruritus zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>a,b</sup> , vezikulobulózna vyrážka, ekzém, vazodilatácia
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	menej časté: svalová atrofia, bolesť kĺbov, myalgia; zriedkavé: myopatia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	menej časté: nefrolitiáza <sup>a</sup> , hematúria, proteinúria, polakiúria, intersticiálna nefritída zriedkavé: bolesť obličiek
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	menej časté: gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	časté: únava menej časté: bolesť na hrudníku, nevoľnosť, pyrexia, asténia zriedkavé: porucha chôdze

<sup>a</sup> Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas postmarketingového sledovania, frekvencie však boli odhadnuté zo štatistického výpočtu založeného na celkovom počte pacientov vystavených atazanaviru v randomizovaných kontrolovaných a iných dostupných klinických skúšaní (n=2 321).

<sup>b</sup> Pre viac informácií pozri popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa

môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### Vyrážka a súvisiace syndrómy

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavujú počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavirom.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a lieková vyrážka s eozinofíliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) boli hlásené u pacientov užívajúcich atazanavir (pozri časť 4.4).

#### Laboratórne abnormality

Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pacientov s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI bol zvýšený bilirubín vo forme predovšetkým ako nepriamy [nekonjugovaný] bilirubín (87 % stupňa 1, 2, 3 alebo 4). Zvýšenie celkového bilirubínu stupňa 3 alebo 4 bolo zaznamenané u 37 % (6 % stupňa 4). Medzi už liečenými pacientmi atazanavirom 300 mg raz denne s ritonavrirom 100 mg raz denne bol výskyt zvýšenia celkového bilirubínu stupňa 3-4 s mediánom trvania 95 týždňov 53 %. Medzi pacientmi predtým neliečenými sa podával atazanavir 300mg raz denne s ritonavrirom v dávke 100 mg raz denne s mediánom trvania 96 týždňov, 48 % malo zvýšenie celkového bilirubínu stupňa 3-4 (pozri časť 4.4).

Medzi iné významné klinické laboratórne abnormality (stupňa 3 alebo 4) hlásené u  $\geq 2$  % pacientov s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI patria: zvýšenie hladín kreatínkinázy (7 %), alanínaminotransferázy/sérovej glutamylpyruváttransaminázy (ALT/SGPT) (5 %), nízka hladina neutrofilov (5 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/sérovej glutamylloxalacetáttransaminázy (AST/SGOT) (3 %) a zvýšená hladina lipázy (3 %).

U dvoch percent pacientov liečených atazanavirom došlo k súčasnému zvýšeniu ALT/AST stupňa 3-4 a zvýšeniu celkového bilirubínu stupňa 3-4.

#### Pediatrická populácia

V klinickej štúdií AI424-020 s pediatrickými pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 18 rokov, ktorí dostali buď liekovú formu perorálny prášok alebo kapsuly bola priemerná doba trvania liečby atazanavirom 115 týždňov. Bezpečnostný profil v tejto štúdií bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých. U pediatrických pacientov boli hlásené nielen asymptomatická átrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (23 %) ale aj druhého stupňa (1 %). Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pediatrických pacientov užívajúcich atazanavir bolo zvýšenie celkového bilirubínu ( $\geq 2,6$ -krát ULN, stupeň 3-4), ktoré sa vyskytlo u 45 % pacientov.

V klinických štúdiách AI424-397 a AI424-451 s pediatrickými pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov, bola priemerná doba trvania liečby atazanavirom perorálnym práškom 80 týždňov. Nehlásili sa žiadne úmrtia. Bezpečnostný profil v týchto štúdiách bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval v predchádzajúcich pediatrických štúdiách a v štúdiách s dospelými. Najčastejšie hlásenými laboratórnymi abnormalitami u pediatrických pacientov užívajúcich atazanavir perorálny prášok bolo zvýšenie celkového bilirubínu ( $\geq 2,6$ -násobok ULN, 3.-4. stupňa; 16 %) a zvýšená amyláza (3.-4. stupňa; 33 %), vo všeobecnosti nepankreatického pôvodu. V týchto štúdiách sa zvýšenie hladín ALT hlásilo častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých.

#### Iné osobitné populácie

*Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*



Medzi 1 151 pacientmi liečenými atazanavirom v dávke 400 mg raz denne bolo 177 pacientov súčasne infikovaných chronickou hepatítidou B alebo C a medzi 655 pacientmi užívajúcimi atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne bolo 97 pacientov infikovaných chronickou hepatítidou B alebo C. U týchto infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť zvýšenia hladiny pečeňových transamináz oproti normálu ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy. Nepozorovali sa rozdiely vo frekvencii zvýšenia bilirubínu medzi týmito pacientmi a pacientmi bez vírusovej hepatitídy. Frekvencia liečbou vyvolanej hepatitídy alebo zvýšenia transaminázy u pacientov súčasne infikovaných týmito vírusmi bola porovnateľná pri použití atazanaviru a s ním porovnateľnými režimami (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s akútnym predávkovaním atazanavirom sú obmedzené. Jednorazové dávky do 1 200 mg u zdravých dobrovoľníkov sa ukázali bez symptomaticky neočakávaných účinkov. Pri vysokých dávkach, ktoré vedú k vysokej expozícii, sa môže pozorovať žltacka súvisiaca s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou (bez zmien pečeňovej funkcie) alebo s predĺžením PR intervalu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liečba predávkovania Atazanavirom Krka pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania vitálnych funkcií a elektrokardiogramu (EKG) a pozorovania klinického stavu pacienta. Ak je to indikované, je potrebné dosiahnuť vylúčenie neabsorbovaného atazanaviru vracaním alebo výplachom žalúdka. Odstránenie neabsorbovaného lieku môže urýchliť aj podanie aktívneho uhlia. Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní Atazanavirom Krka. Pretože sa atazanavir významne metabolizuje v pečeni a vo vysokej miere sa viaže na väzbové proteíny, je nepravdepodobné, že sa vo veľkom rozsahu vylúči dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteázy, ATC kód: J05AE08

#### Mechanizmus účinku

Atazanavir je azapeptidový inhibítor HIV-1 proteázy (PI). Látka selektívne inhibuje vírusovo-súvisiace štiepenie vírusových proteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusmi HIV-1, čím bráni tvorbe zrelých viriónov a infikovaniu ďalších buniek.

*Antivírusová aktivita in vitro*: atazanavir vykazuje anti-HIV-1 (vrátane všetkých testovaných vzoriek) a anti-HIV-2 aktivitu v bunkovej kultúre.

#### **Rezistencia**

*Aniretrovírusová terapia u dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby*

V klinických štúdiách pacientov bez predchádzajúcej aniretrovírusovej terapie liečených atazanavirom bez potencovania jeho účinku, je substitúcia I50L, niekedy v kombinácii s A71V zmenou, signálnou rezistentnou substitúciou atazanaviru. Stupeň rezistencie na atazanavir sa pohyboval v rozmedzí od 3,5- do 29-násobku bez existencie fenotypovej skríženej rezistencie na ostatné PI. V klinických štúdiách pacientov bez predchádzajúcej aniretrovírusovej terapie liečených atazanavirom s potencovaním jeho účinku, substitúcia I50L nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta bez základných substitúcií PI. N88S substitúcia sa zriedkavo vyskytla u pacientov s virologickým zlyhaním vyvolaným atazanavirom (s alebo bez ritonaviru). Zatiaľ čo môže prispievať k zníženiu

vnímavosti na atazanavir, ak sa vyskytne s inou proteázovou substitúciou, v klinických štúdiách nevedie vždy k fenotypovej rezistencii na atazanavir alebo trvalému vplyvu na klinickú účinnosť.

**Tabuľka 3. De novo substitúcie u pacientov bez predchádzajúcej terapie nereagujúcich na terapiu atazanavirom + ritonavirovom (štúdia 138, 96 týždňov)**

Frekvencia	de novo PI substitúcia (n=26) <sup>a</sup>
>20 %	žiadna
10-20 %	žiadna

<sup>a</sup> Počet pacientov s genotypmi klasifikovaný ako virologické zlyhanie (HIV RNA  $\geq$  400 kópii/ml).

M1841/V substitúcia sa vyskytla u 5/26 pacientov s atazanavirom/ritonavirovom a 7/26 pacientov s lopinavirom/ritonavirovom vyvolaná virologickým zlyhaním.

#### *Antiretrovírusová terapia dospelých pacientov s predchádzajúcou liečbou*

Medzi 100 izolátmi získanými u pacientov zo štúdií 009, 043 a 045 po predchádzajúcej antiretrovírusovej terapii označených ako virologické zlyhanie počas terapie atazanavirom, atazanavirom + ritonavirovom alebo atazanavirom + sachinavirom bol zistený rozvoj rezistencie na atazanavir. Zo 60 izolátov od pacientov liečených buď atazanavirom alebo atazanavirom + ritonavirovom sa u 18 (30 %) objavil I50L fenotyp predtým zaznamenaný u pacientov bez predchádzajúcej liečby.

**Tabuľka 4. De novo substitúcie u liečených pacientov nereagujúcich na terapiu atazanavirom + ritonavirovom (štúdia 045, 48 týždňov)**

Frekvencia	de novo PI substitúcia (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 pacientov s genotypmi klasifikovaný ako virologické zlyhanie (HIV RNA  $\geq$  400 kópii/ml).

<sup>b</sup> Desiat pacientov zaznamenalo základnú fenotypovú rezistenciu na atazanavir + ritonavir (zmena násobku [ZN] > 5,2). FC vnímavosť v bunkovej kultúre vo vzťahu k štandardnému typu bola skúmaná pomocou PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornia, USA).

Žiadna z de novo substitúcií (pozri Tabuľku 4) nie je špecifická voči atazanaviru a nebol zaznamenaný opätovný vznik dosiahnutej rezistencie na atazanavir + ritonavir u pacientov liečených v štúdiu 045.

K rezistencii u pacientov po predchádzajúcej antiretrovírusovej terapii dochádza hlavne akumuláciou hlavnej a vedľajšej rezistencie už opísanými substitúciami, ktoré spôsobujú rezistenciu na inhibítory proteáz.

### **Klinické výsledky**

#### *Dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie*

Štúdia 138 je medzinárodná, randomizovaná, otvorená, multicentrická, prospektívna štúdia s pacientmi bez predchádzajúcej liečby porovnávajúca atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg raz denne) s lopinavirom/ritonavirovom (400 mg/100 mg dvakrát denne), každá v kombinácii s fixnou dávkou tenofovir-dizoproxilfumarátu/emtricitabinu (300 mg/200 mg tablety jedenkrát denne). Rameno atazanaviru/ritonaviru malo podobnú (nie nižšiu) antiretrovírusovú účinnosť porovnateľnú s ramenom lopinavir/ritonavir, ako je odhadnuté pomerom pacientov s HIV RNA < 50 kópii/ml v týždni 48 (Tabuľka 5).

Analýza údajov počas 96 týždňov liečby preukázala pretrvávanie antivírusovej aktivity (Tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdiu 138<sup>a</sup>**

	atazanavir /ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg raz denne) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denne) n=443	
	Týždeň 48	Týždeň 96	Týždeň 48	Týždeň 96
<b>HIV RNA &lt;50 kópii/ml, %</b>				
Všetci pacienti <sup>d</sup>	78	74	76	68
Odhadovaný rozdiel [95 % CI] <sup>d</sup>	Týždeň 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Týždeň 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analýza podľa protokolu <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)

Odhadovaný rozdiel <sup>e</sup> [95 % CI]	Týždeň 48: -3 % [-7.6 %, 1,5 %] Týždeň 96: 2,2 % [-2.3 %, 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kópií/ml, % na základe počiatočných vlastností <sup>d</sup>				
HIV RNA <100 000 kópií/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kópií /ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 počet <50 buniek/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 to <100 buniek /mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 to <200 buniek /mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 buniek /mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Priemerná zmena počiatočného počtu HIV RNA, log<sub>10</sub> kópií/ml</b>				
Všetci pacienti	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Priemerná zmena počiatočného počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>				
Všetci pacienti	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Priemerná zmena počiatočného počtu CD4, bunky/mm <sup>3</sup> na základe počiatočných vlastností				
HIV RNA <100 000 kópií/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kópií/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Priemerný počiatočný počet buniek CD4 bol 214 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 2 až 810 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná počiatočná plazma HIV-1 RNA 4,94 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kópií/ml).

<sup>b</sup> REYATAZ/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>d</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie.

<sup>e</sup> Analýza podľa protokolu: Okrem pacientov, ktorí prerušili liečbu a ktorí vykazovali vážnu odchýlku od protokolu.

<sup>f</sup> Hodnotený počet pacientov.

#### Údaje o ukončení liečby ritonavírom z režimu na zosilnenie účinku atazanaviru (pozri tiež časť 4.4) Štúdia 136 (INDUMA)

V otvorenej, randomizovanej, komparatívnej štúdií, v ktorej nasledovala po 26- až 30-týždňi indukčnej fázy s atazanavirom 300 mg + ritonavírom 100 mg jedenkrát denne a dvoma NRTI udržiavacia fáza s atazanavirom 400 mg bez zosilneného účinku jedenkrát denne a dvoma NRTI, ktoré sa podávali počas 48-týždňov (n=87), malo podobnú antivírusovú účinnosť v porovnaní s atazanavirom + ritonavírom a dvoma NRTI (n=85) u jedincov infikovaných HIV s úplnou supresiou replikácie HIV podľa hodnotenia pomocou podielu jedincov s HIV RNA < 50 kópiami/ml: 78 % jedincov s atazanavirom bez zosilneného účinku a dvoma NRTI v porovnaní so 75% s atazanavirom + ritonavírom a dvoma NRTI.

Jedenásť jedincov (13 %) v skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku a 6 (7 %) v skupine s atazanavirom + ritonavírom malo virologický rebound. Štyria jedinci v skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku a 2 v skupine s atazanavirom + ritonavírom mali HIV RNA > 500 kópií/ml počas udržiavacej fázy. Žiadny jedinec v ani jednej skupine nevykazoval objavenie sa rezistencie na inhibítore proteázy. Substitúcia M184V v reverznej transkriptáze, ktorá vyžaduje rezistenciu na lamivudín a emtricitabín, sa detekovala u 2 jedincov s atazanavirom bez zosilneného účinku a 1 jedinca v skupine s atazanavirom + ritonavírom.

V skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku bolo niekoľko ukončení liečby (1 verus 4 jedinci v skupine s atazanavirom + ritonavírom). V skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku bolo v porovnaní so skupinou s atazanavirom + ritonavírom menej hyperbilirubinémie a žltacky (18 a 28 jedincov, v uvedenom poradí).

#### Dospelí pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou

Štúdia 045 je randomizovaná, multicentrická štúdia porovnávajúca atazanavir (300 mg raz denne) s ritonavírom (100 mg raz denne) voči atazanaviru (400 mg raz denne) so sachinavirom (1 200 mg raz denne) a voči lopinaviru + ritonaviru (kombinácia fixných dávok 400/100 mg dvakrát denne), každá v kombinácii s tenofovir-dizoproxilom (pozri časti 4.5 a 4.8) a jedným NRTI, u pacientov s virologickým zlyhaním pri dvoch alebo viacerých predchádzajúcich režimoch obsahujúcich najmenej

jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientov predstavoval priemerný čas predchádzajúcej antiretrovirovej expozície 138 týždňov pre PI, 281 týždňov pre NRTI a 85 týždňov pre NNRTI. Na začiatku užívalo 34 % pacientov PI a 60 % užívalo NNRTI. Pätnásť zo 120 (13 %) pacientov v skupine liečenej atazanavirom + ritonavirovom a 17 zo 123 (14 %) pacientov v skupine s lopinavirom + ritonavirovom malo štyri alebo viac PI substitúcií L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U tridsiatich dvoch percent pacientov v štúdiu sa zistil vírusový kmeň s horúčkou s menej ako dvoma substitúciami NRTI.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol časový rozdiel v zmenách oproti východiskovým hodnotám HIV RNA počas 48 týždňov (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni (Štúdia 045)**

Parameter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg jedenkrát denne (n=120))		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denne (n=123))		Časovo priemerný rozdiel ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI <sup>d</sup> ]	
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň	96. týždeň
<b>Priemerná zmena východiskového počtu HIV RNA, log<sub>10</sub> kópií/ml</b>						
Všetci 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 kópií/ml, %<sup>f</sup> (respondent/vyhodnotenie)</b>						
Všetci pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 kópií/ml podľa východiskových PI substitúcií,<sup>g</sup> % (respondent/vyhodnotenie)</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>Priemerná zmena východiskového počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>						
Všetci pacienti	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Priemerný východiskový počet CD4 buniek bol 337 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 14 až 1 543 buniek/mm<sup>3</sup>)

a priemerná východisková hladina HIV-1 RNA v plazme bola 4,4 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah: 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kópií/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>c</sup> LPV/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>d</sup> Interval spoľahlivosti.

<sup>e</sup> Počet hodnotených pacientov.

<sup>f</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie. Respondenti na LPV/RTV, ktorí dokončili liečbu pred 96. týždňom, sú vylúčení z analýzy 96. týždňa. Počet pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml bol 53 % a 43 % pre ATV/RTV a 54 % a 46 % pre LPV/RTV v 48. týždni, respektíve 96.

<sup>g</sup> Selektívne substitúcie zahŕňajú akúkoľvek zmenu v polohe L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 a L90 (0-2, 3, 4 alebo viac) na začiatku.

NA = neaplikovateľné.

Počas 48 týždňov liečby boli priemerné zmeny hladín HIV RNA v porovnaní s východiskovými hodnotami pre atazanavir + ritonavir a pre lopinavir + ritonavir (neinferiórna) podobné. Zhodné výsledky boli získané počas predošlého sledovania použitou metódou analýzy (priemerný časový rozdiel 0,11; 97,5 % interval spoľahlivosti, [-0,15; 0,36]). Podľa analýzy „as-treated“ (liečených pacientov), vylučujúcou chýbajúce hodnoty, bol podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml (< 50 kópií/ml) v skupine atazanavir + ritonavir 55 % (40 %) a v skupine lopinavir + ritonavir 56 % (46 %).

Počas 96 týždňov liečby, priemerné zmeny HIV RNA oproti východiskovej hodnote pre atazanavir + ritonavir a lopinavir + ritonavir splnili kritériá neinferiority založené na pozorovaných prípadoch. Zhodné výsledky sa získali počas predošlého sledovania s použitím rovnakej metódy analýzy. Analýzou "as treated" (liečených pacientov), vylučujúcou chýbajúce hodnoty, podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml (< 50 kópií/ml) pre atazanavir + ritonavir bol 84 % (72 %) a pre

lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Je dôležité poznamenať, že počas 96-týždňovej analýzy zostalo v štúdiu celkovo 48 % pacientov.

Atazanavir + sachinavir sa ukázal menej účinný ako lopinavir + ritonavir.

#### Pediatrická populácia

Zhodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti, tolerability a účinnosti atazanaviru je založené na údajoch z otvoreného multicentrického klinického skúšania AI424-020 vykonaného s pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 21 rokov. Celkovo v tejto štúdiu 182 pediatrických pacientov (81 bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby a 101 s predchádzajúcou antiretrovirusovou liečbou) užívalo atazanavir jedenkrát denne (kapsuly alebo práškovú formu) s ritonavírom alebo bez neho v kombinácii s dvomi NRTI.

Klinické údaje získané z tejto štúdie sú nedostatočné na to, aby podporili používanie kapsúl atazanaviru (s ritonavírom alebo bez neho) u detí vo veku do 6 rokov.

Údaje o účinnosti, ktoré boli pozorované u 41 pediatrických pacientov od 6 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí užívali kapsuly atazanaviru s ritonavírom, sú uvedené v tabuľke 7. U pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby bol priemerný východiskový počet buniek CD4 344 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 2 až 800 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná východisková hladina HIV 1 RNA v plazme bola 4,67 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah: 3,70 až 5,00 log<sub>10</sub> kópií/ml). U pediatrických pacientov s predchádzajúcou liečbou bol priemerný východiskový počet buniek CD4 522 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 100 až 1 157 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná východisková hladina HIV 1 RNA v plazme bola 4,09 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah: 3,28 až 5,00 log<sub>10</sub> kópií/ml).

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti (pediatrickí pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov) v 48. týždni (Štúdia AI424-020)**

Parameter	Pacienti bezpredchádzajúcej liečby kapsulami atazanaviru/ritonaviru (300 mg/100 mg jedenkrát denne) n=16	Pacienti s predchádzajúcou liečbou kapsulami atazanaviru/ritonaviru (300 mg/100 mg jedenkrát denne) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 kópií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všetci pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 kópií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všetci pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Priemerná zmena začiatočného počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>		
Všetci pacienti	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml podľa začiatočných PI substitúcií, c % (respondenti/vyhodnoteníd)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie.

<sup>b</sup> Počet hodnotených pacientov.

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

<sup>d</sup> Zahŕňa pacientov so začiatočnými údajmi o rezistencii.

NA = neaplikovateľné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti atazanaviru sa hodnotili u zdravých dospelých dobrovoľníkov a HIVinfikovaných pacientov; medzi oboma skupinami sa pozorovali významné rozdiely. Farmakokinetika atazanaviru vykazovala nelineárnu dispozíciu.

*Absorpcia:* u HIV infikovaných pacientov (n=33, kombinované štúdie) viedli opakované dávky atazanaviru 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg jedenkrát denne v kombinácii s jedlom ku geometrickému priemeru (CV%) pre C<sub>max</sub> atazanaviru 4 466 (42 %) ng/ml s časom pre C<sub>max</sub>

približne 2,5 hodiny. Geometrický priemer (CV%) pre  $C_{min}$  a AUC atazanaviru bol 654 (76 %) ng/ml a 44 185 (51 %) ng•h/ml.

U pacientov infikovaných HIV (n=13) viedlo opakované podávanie atazanaviru 400 mg (bez ritonaviru) jedenkrát denne s jedlom ku geometrickému priemeru (CV%)  $C_{max}$  atazanaviru 2 298 (71) ng/ml, s časom dosiahnutia  $C_{max}$  približne 2,0 hodiny. Geometrický priemer (CV%)  $C_{min}$  atazanaviru bol 120 (109) ng/ml a AUC 14 874 (91) ng•h/ml.

Vplyv jedla: Súbežné podávanie atazanaviru a ritonaviru s jedlom optimalizuje biologickú dostupnosť atazanaviru. Súbežné podávanie jednotlivej dávky 300 mg atazanaviru a 100 mg ritonaviru s ľahkým jedlom viedlo k 33 % zvýšeniu AUC a 40 % zvýšeniu  $C_{max}$  a 24-hodinovej koncentrácie atazanaviru v pomere k stavu nalačno. Súbežné podávanie s vysoko tukovým jedlom neovplyvnilo AUC atazanaviru v pomere k podmienkam nalačno a  $C_{max}$  bol v medziach 11 % hodnôt nalačno. 24-hodinová koncentrácia po vysoko tukovom jedle bola zvýšená priemerne o 33 % vzhľadom na oneskorenú absorpciu; medián  $T_{max}$  bol zvýšený z 2,0 na 5,0 hodín. Podávanie atazanaviru s ritonavrirom a s ľahkým jedlom alebo jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo koeficient zmeny AUC a  $C_{max}$  približne o 25 % v porovnaní so stavom nalačno. Aby sa zlepšila biologická dostupnosť a minimalizovala variabilita, atazanavir sa má užívať s jedlom.

*Distribúcia:* Atazanavir sa viaže asi z 86 % na ľudské sérové proteíny v rozsahu koncentrácie 100 až 10 000 ng/ml. Na kyslý  $\alpha$ -1-glykoproteín (AAG) a albumín sa atazanavir viaže v podobnom rozsahu (89 % a 86 % pri 1 000 ng/ml). V štúdií s viacnásobnými dávkami u HIV-infikovaných pacientov liečených dávkami atazanaviru 400 mg raz denne v kombinácii s ľahkým jedlom počas 12 týždňov bol atazanavir zistený v cerebrospinálnej tekutine a sperme.

*Biotransformácia:* Štúdie u ľudí a *in vitro* štúdie využívajúce ľudské pečeňové mikrozómy preukázali, že atazanavir sametabolizuje hlavne izoenzýmom CYP3A4 na oxidačné metabolity. Metabolity sa potom vylučujú do žlče buď ako voľné, alebo ako glukuronidové metabolity. Ďalšie menej významné metabolické cesty pozostávajú z N-dealkylácie a hydrolýzy. Boli charakterizované dva vedľajšie metabolity atazanaviru v plazme. Žiaden z metabolitov nevykazoval *in vitro* antivírusovú aktivitu.

*Eliminácia:* Po podaní jednorazovej 400 mg dávky  $^{14}C$ -atazanaviru sa v stolici a moči zistilo 79 % a 13 % z celkovej rádioaktivity. Približne 20 % a 7 % podanej dávky predstavovalo nezmenené liečivo v stolici a v moči. Priemerné vylučovanie nezmeneného liečiva močom predstavovalo 7 % po 2-týždňovom podávaní 800 mg raz denne. U dospelých HIV-infikovaných pacientov (n=33, kombinované štúdie) bol priemerný polčas v rozsahu dávkovacieho intervalu pre atazanavir 12 hodín v rovnovážnom stave po dávke 300 mg denne s ritonavrirom 100 mg denne s ľahkým jedlom.

#### Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie obličiek:* Renálne vylučovanie nezmeneného atazanaviru zdravými jedincami predstavovalo približne 7 % podanej dávky. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje dostupné pre atazanavir s ritonavrirom u pacientov s obličkovou insuficienciou. Atazanavir (bez ritonaviru) bol skúmaný u dospelých pacientov s ťažkým poškodením obličiek (n=20), vrátane hemodialyzovaných pacientov, pri viacnásobných dávkach 400 mg raz denne. Hoci sa v tejto štúdií vyskytli určité obmedzenia (t.j. ohraničenie liekových koncentrácií nebolo sledované), výsledky naznačujú, že farmakokinetické parametre atazanaviru sa o 30 % až 50 % znížia u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze v porovnaní s pacientmi s normálnou obličkovou funkciou. Tento mechanizmus zníženia nie je známy. (Pozri časť 4.2 a 4.4.)

*Porucha funkcie pečene:* Atazanavir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Atazanavir (bez ritonaviru) sa skúmal u dospelých jedincov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (14 jedincov s Childovou-Pughovou triedou B a 2 s Childovou-Pughovou triedou C) po jednorazovej dávke 400 mg. Priemerná AUC(0-∞) bola o 42 % vyššia u jedincov s poruchou funkcie pečene ako u zdravých jedincov. Priemerný polčas atazanaviru u jedincov s poruchou funkcie pečene bol 12,1 hodiny v porovnaní so 6,4 hodinami u zdravých jedincov. Účinky poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku atazanaviru podaného v dávke 300 mg s ritonavrirom neboli skúmané. Očakávajú sa

zvýšené koncentrácie atazanaviru podaného s ritonavírom alebo bez neho u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

*Vek/pohlavie:* Uskutočnila sa štúdia farmakokinetiky atazanaviru u 59 zdravých mužov a žien (29 mladých, 30 starších). Neexistovali klinicky významné farmakokinetické rozdiely týkajúce sa veku alebo pohlavia.

#### *Rasa*

Farmakokinetická analýza vzoriek z klinických štúdií vo fáze II nepreukázala žiaden vplyv rasy na farmakokinetiku atazanaviru.

#### *Gravidita:*

Farmakokinetické údaje HIV infikovaných gravidných žien užívajúcich atazanavir kapsuly s ritonavírom sú uvedené v Tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Farmakokinetika atazanaviru s ritonavírom v rovnovážnom stave u HIV infikovaných gravidných žien po jedle**

Farmakokinetický parameter	atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg		
	2. trimester (n=9)	3. trimester (n=20)	Po pôrode <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/mL	3729,09	3291,46	5649,10
Geometrický priemer (CV%)	(39)	(48)	(31)
AUC ng•h/mL	34399,1	34251,5	60532,7
Geometrický priemer (CV%)	(37)	(43)	(33)
C <sub>min</sub> ng/mL <sup>b</sup>	663,78	668,48	1420,64
Geometrický priemer (CV%)	(36)	(50)	(47)

<sup>a</sup> Zistilo sa, že maximálne koncentrácie atazanaviru a AUC sú približne o 26-40 % vyššie počas obdobia po pôrode (4-12 týždňov) ako tie, ktoré sa pozorovali u v minulosti HIV infikovaných negravidných pacientok. Minimálne plazmatické koncentrácie atazanaviru boli približne 2-násobne vyššie počas obdobia po pôrode v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali u v minulosti HIV infikovaných negravidných pacientok.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> je koncentrácia 24 hodín po užití dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Po normalizácii telesnej hmotnosti je tendencia k vyššiemu klírensu u mladších detí. Následkom toho boli pozorované väčšie pomery maximum:minimum, no pri odporúčaných dávkach sa očakáva, že geometrické priemery expozícií atazanaviru (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> a AUC) u pediatrických pacientov budú podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou uskutočnených na myšiach, potkanoch a psoch sa nálezy súvisiace s atazanavírom vo všeobecnosti viazali na pečeň a zahŕňali minimálne až mierne zvýšenie sérového bilirubínu a pečenej enzýmov, hepatocelulárnu vakuolizáciu a hypertrofiu a iba u samičiek myší aj hepatickú nekrózu bunky. Systémové expozície atazanaviru u myší (samce), potkanov a psov pri dávkach spájaných s hepatálnymi zmenami boli prinajmenšom rovnaké ako tie, ktoré sa pozorovali u ľudí pri dávkach 400 mg raz denne. Expozícia atazanaviru predstavovala u samičiek myší po dávke spôsobujúcej nekrózu bunky 12-násobok expozície u ľudí po dávke 400 mg raz denne. Sérový cholesterol a glukóza sa minimálne až mierne zvýšili u potkanov, ale nezvýšili sa u myší alebo psov.

Počas *in vitro* štúdií boli draslíkové kanáliky klonovaných ľudských kardiocytov (hERG) v 15 % inhibované v koncentrácii (30 µM) atazanaviru zodpovedajúcej 30-násobku koncentrácie voľného liečiva pri C<sub>max</sub> u ľudí. Podobné koncentrácie atazanaviru zvýšili o 13 % trvanie akčného potenciálu (APD<sub>90</sub>) v štúdií s Purkyňovými vláknami u králikov. Elektrokardiografické zmeny (sínusová bradykardia, predĺženie PR intervalu, predĺženie QT intervalu a predĺženie QRS komplexu) sa pozorovali len v počiatočnej 2-týždňovej štúdií perorálnej toxicity uskutočnenej na psoch. Následné 9-mesačné štúdie perorálnej toxicity na psoch nepreukázali elektrokardiografické zmeny súvisiace s liekom. Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy. Potenciálne účinky tohto lieku

na srdce nie je možné u ľudí vylúčiť (pozri časti 4.4 a 4.8). Možnosť predĺženia PR intervalu je potrebné vziať do úvahy pri predávkovaní (pozri časť 4.9).

V štúdií fertility a skorých vývojových štádií embryí u potkanov atazanavir menil cyklus pohlavného pudu bez vplyvu na párenie alebo fertilitu. U potkanov alebo králikov sa pri dávkach toxických pre matku nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V štúdií na gravidných králikoch sa pozorovali u mŕtvych alebo skonávajúcich samičiek lézie na žalúdku a črevách pri maternálnych dávkach 2 až 4-krát prevyšujúcich najvyššiu dávku podávanú v definitívnej vývojovej štúdií týkajúcej sa embryí. Pri skúmaní prenatálneho a postnatálneho vývoja potkanov atazanavir spôsoboval prechodné zníženie hmotnosti organizmu mláďat pri dávkach toxických pre matku. Systémová expozícia atazanaviru pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku, bola rovnaká alebo o niečo vyššia ako tá, ktorá sa pozorovala u ľudí, ktorým sa podávala dávka 400 mg raz denne.

Atazanavir bol negatívny v Amesovom teste reverznej mutácie, ale indukoval chromozomálne aberácie *in vitro* ako pri absencii, tak aj v prítomnosti metabolickej aktivácie. V *in vivo* štúdiách na potkanoch atazanavir neindukoval mikrojadrá v kostnej dreni, poškodenie DNA v dvanástniku (stanovenie komét) alebo neplánovanú reparáciu DNA v pečeni pri plazmatických a tkanivových koncentráciách prevyšujúcich koncentrácie, ktoré boli klastogénne *in vitro*.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity atazanaviru na myšiach a potkanoch bol pozorovaný zvýšený výskyt benígnych pečenných adenómov iba u myších samičiek. Zvýšený výskyt benígnych pečenných adenómov u myších samičiek je pravdepodobne následkom cytotoxických pečenných zmien manifestujúcich sa ako jednoduchá nekróza buniek a tento nález je považovaný za irelevantný u ľudí v určených terapeutických expozíciách. U myších samcov a potkanov neboli potvrdené nijaké známky karcinogénneho pôsobenia.

Atazanavir zvyšoval zákal bovinnej rohovky v *in vitro* štúdií okularnej dráždivosti, čím indikoval, že by pri priamom kontakte s očami mohol mať dráždivé účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

monohydrát laktózy  
krospovidón (typ A)  
stearan horečnatý

#### Obal kapsuly Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

##### *Telo:*

oxid titaničitý (E171)  
želatína

##### *Viečko:*

oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
želatína

##### *atrament:*

šlak  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný

#### Obal kapsuly Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

##### *Telo:*

oxid titaničitý (E171)



žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
želatína

*Viečko:*

oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
želatína  
atrament:  
šlak  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný

#### Obal kapsuly Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

*Telo:*

oxid titaničitý (E171)  
želatína

*Viečko:*

oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)  
želatína  
atrament:  
šlak  
oxid titaničitý (E171)  
hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace, pri uchovávaní pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Fľašu uchovávajúte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Atazanavir Krka 150 mg a 200 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaša na tablet s viditeľným PP detským bezpečnostným uzáverom s vysušovadlom: 60 tvrdých kapsúl v škatuľke.

#### Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

HDPE fľaša na tablet s viditeľným PP detským bezpečnostným uzáverom s vysušovadlom: 30 tvrdých kapsúl a 90 (3 x 30) tvrdých kapsúl v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

*150 mg tvrdé kapsuly:*

60 tvrdých kapsúl: EU/1/19/1353/001

*200 mg tvrdé kapsuly:*

60 tvrdých kapsúl: EU/1/19/1353/002

*300 mg tvrdé kapsuly:*

30 tvrdých kapsúl: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) tvrdých kapsúl: EU/1/19/1353/004

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. marec 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### Etiketa na fľaši

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Orálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### Etiketa na fľaši

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

#### 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

90 (3 x 30) tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Fľašu uchovávajúte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/003 30 tvrdých kapsúl  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### Etiketa na fľaši

#### 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

atazanavir

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1353/003 30 tvrdých kapsúl  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly**  
**Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly**  
**Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly**  
atazanavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Atazanavir Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Atazanavir Krka
3. Ako užívať Atazanavir Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Atazanavir Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Atazanavir Krka a na čo sa používa

**Atazanavir Krka je antivírusový (alebo antiretrovírusový) liek.** Patrí do skupiny liekov nazývaných *inhibítory proteázy*. Tieto lieky kontrolujú infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) zastavením proteínu, ktorý HIV potrebuje na svoje rozmnožovanie. Spôsobujú zníženie množstva HIV vo vašom tele a vedú k posilneniu vášho imunitného systému. Takýmto spôsobom Atazanavir Krka znižuje riziko vyvíjajúcich sa ochorení súvisiacich s HIV infekciou.

Atazanavir Krka kapsuly môžu užívať dospelí a deti vo veku 6 rokov a staršie. Lekár vám predpísal Atazanavir Krka, pretože ste infikovaný vírusom HIV, ktorý zapríčiňuje syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS). Bežne sa užíva v kombinácii s inými anti-HIV liekmi. Váš lekár s vami prekonzultuje, ktorá kombinácia týchto liekov s Atazanavirom Krka je pre vás najlepšia.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Atazanavir Krka

**Neužívajte Atazanavir Krka**

- **ak ste alergický** na atazanavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- **ak máte mierne až vážne problémy s pečeňou.** Váš lekár zhodnotí, aká závažná je vaša choroba pečene a zvaží, či môžete užívať Atazanavir Krka
- **ak užívate niektorý z týchto liekov:** pozrite tiež *Iné lieky a Atazanavir Krka*
  - rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy;
  - astemizol alebo terfenadín (často používané na liečbu alergických príznakov, tieto lieky môžu byť voľnopredajné); cisaprid (používaný na liečbu žalúdočného refluxu, niekedy nazývaného pálenie záhy); pimozid (používaný na liečbu schizofrénie); chinidín alebo bepridil (používaný na úpravu srdcového rytmu); ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy); a alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty);
  - kvetiapín (používa sa na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej

- poruchy), lurazidón (používa sa na liečbu schizofrénie);
- lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok);
- triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a/alebo zmiernenie úzkosti);
- lomitapid, simvastatín alebo lovastatín (používajú sa na zníženie cholesterolu v krvi)
- lieky obsahujúce grazoprevir, vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C).

Neužívajte sildenafil s Atazanavirom Krka, keď používate sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Sildenafil sa tiež používa na liečbu erektilnej dysfunkcie (poruchy erekcie). Informujte svojho lekára, ak používate sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie.

Informujte svojho lekára okamžite, ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka.

### Upozornenia a opatrenia

**Atazanavir Krka nevylieči vašu HIV infekciu.** Nadalej sa u vás môžu rozvíjať infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s HIV infekciou.

Niektorí pacienti budú potrebovať špeciálnu starostlivosť pred alebo počas užívania Atazanaviru Krka. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik predtým, ako začnete užívať Atazanavir Krka a oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte hepatitídu B alebo C
- ak sa u vás rozvinú prejavy a príznaky žlčových kameňov (bolesť na pravej strane brucha)
- ak máte hemofiliu typu A alebo B
- ak ste dialyzovaný

Atazanavir Krka môže ovplyvniť správnu činnosť vašich obličiek.

U pacientov užívajúcich atazanavir sa môžu vyskytnúť obličkové kamene. Ak sa u vás prejavia prejavy alebo príznaky obličkových kameňov (bolesť na boku, krv v moči, bolesť pri močení), informujte, prosím, okamžite svojho lekára.

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze, sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť príznaky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, informujte, prosím, okamžite svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie (búšenie srdca), tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protivírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Hyperbilirubinémia (zvýšená hladina bilirubínu v krvi) sa vyskytla u pacientov užívajúcich atazanavir. Tieto príznaky môžu spôsobiť mierne zožltnutie kože alebo očí. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Závažné kožné vyrážky, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, boli hlásené u pacientov užívajúcich atazanavir. Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite informujte svojho lekára.

Ak si všimnete zmenu vášho srdcového tepu (zmenu srdcového rytmu), informujte, prosím, svojho lekára.

U detí užívajúcich Atazanavir Krka môže byť potrebné sledovať činnosť ich srdca. O tejto potrebe rozhodne váš detský lekár.

### **Deti**

**Nepodávajte tento liek deťom** vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg.

Používanie atazanaviru u detí vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg sa z dôvodu rizika závažných komplikácií neskúmalo.

### **Iné lieky a Atazanavir Krka**

**Nesmiete užívať Atazanavir Krka s určitými liekmi.** Tieto lieky sú uvedené na začiatku v časti 2 pod názvom Neužívajte Atazanavir Krka.

Niektoré lieky nemôžu byť kombinované s Atazanavirom Krka. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Dôležité je spomenúť nasledovné lieky:

- iné lieky na liečbu HIV infekcie (napr. indinavir, nevirapín a efavirenz)
- boceprevir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané na liečbu hepatitídy C)
- sildenafil, vardenafil alebo tadalafil (používané u mužov na liečbu impotencie (erektilnej dysfunkcie))
- ak užívate perorálnu antikoncepciu ("**Tabletky**") spolu s Atazanavirom Krka na zabránenie otehotnenia, uistite sa, že ju užívate presne podľa pokynov vášho lekára a nevynechajte ani jednu dávku
- lieky používané na liečbu ochorení vzťahujúcich sa na žalúdočnú kyselinu (napr. antacidá, ktoré sa užívajú 1 hodinu pred užitím Atazanaviru Krka alebo 2 hodiny po užití Atazanaviru Krka, H2-blokátory, ako je famotidín a inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol)
- lieky znižujúce krvný tlak, spomaľujúce srdcovú frekvenciu alebo upravujúce srdcový rytmus (amiodarón, diltiazem, systémový lidokaín, verapamil)
- atorvastatín, pravastatín a fluvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používaný na liečbu astmy)
- cyklosporín, takrolimus a sirolimus (lieky na zníženie účinkov imunitného systému)
- niektoré antibiotiká (rifabutín, klaritromycín)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (fungicída)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivoaroxaban a warfarín (antikoagulancia, používané na zníženie zrážania krvi)
- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín (antiepileptiká)
- irinotekan (používaný na liečbu rakoviny)
- sedatívne lieky (napr. midazolam podávaný injekčne)
- buprenorfín (používaný na liečbu opioidnej závislosti a bolesti).

Niektoré lieky sa môžu vzájomne ovplyvňovať s ritonavírom, liekom podávaným spolu s Atazanavirom Krka. Je dôležité informovať vášho lekára, ak užívate flutikazón alebo budezonid (na liečbu alergických príznakov alebo astmy, podávané do nosa alebo inhalované).

### **Atazanavir Krka a jedlo a nápoje**

Je dôležité užívať Atazanavir Krka s jedlom (hlavným jedlom alebo výdatným olovrantom), ktoré napomáha telu absorbovať liek.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Atazanavir, liečivo Atazanaviru Krka, sa vylučuje do materského mlieka. Pacientky nemajú dojčiť, keď užívajú Atazanavir Krka.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte** so svojím lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

V prípade výskytu nevoľnosti alebo závratu nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje a okamžite kontaktujte svojho lekára.

### **Atazanavir Krka obsahuje monohydrát laktózy**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Atazanavir Krka**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento spôsob vám zaručí, že liek je plne účinný, a že sa u vás znižuje riziko rozvoja odolnosti vírusu na liečbu.

**Odporúčaná dávka Atazanaviru Krka kapsúl pre dospelých je 300 mg podávaná raz denne so 100 mg ritonaviru raz denne s jedlom** v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Lekár vám môže upraviť dávku Atazanaviru Krka na základe vašej anti-HIV liečby.

**Pre deti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov), váš detský lekár rozhodne o správnej dávke na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.** Dávka kapsúl Atazanaviru Krka pre deti je vypočítaná podľa telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne s jedlom a 100 mg ritonaviru, ako je uvedené nižšie:

<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka Atazanaviru Krka raz denne (mg)</b>	<b>Dávka* ritonaviru raz denne (mg)</b>
15 až menej ako 35	200	100
najmenej 35	300	100

\*Môžu byť použité kapsuly ritonaviru, tablety alebo perorálny roztok.

Na používanie u detí vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg môže byť dostupný tento liek v inej liekovej forme (pozri príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku). Prestavenie liečby na kapsuly z inej liekovej formy sa odporúča hneď, ako sú pacienti tvalo schopní kapsuly prehĺtať.

**Užívajte Atazanavir Krka kapsuly s jedlom** (hlavným jedlom alebo výdatným olovrantom).

Prehltajte celé kapsuly.

**Kapsuly neotvárajte.**

### **Ak užijete viac Atazanaviru Krka, ako máte**

Ak vy alebo vaše dieťa užijete príliš veľa Atazanaviru Krka, môže sa vyskytnúť zožltnutie kože a/alebo očí (žltáčka) a nepravidelný tep srdca (predĺženie intervalu QTc).

Ak náhodou užijete viac kapsúl Atazanaviru Krka, ako vám lekár odporučil, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

### **Ak zabudnete užiť Atazanavir Krka**

Ak vynecháte dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr s jedlom a ďalšiu plánovanú dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak máte za krátky čas užiť ďalšiu dávku, vynechanú dávku už neužite. Počkajte a ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Atazanavir Krka**

Atazanavir Krka neprestaňte užívať skôr, ako sa o tom poradíte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri liečení HIV infekcie nie je vždy ľahké určiť, ktoré vedľajšie účinky sú vyvolané Atazanavirom Krka, inými liekmi, ktoré užívate alebo samotnou HIV infekciou. Informujte svojho lekára, ak si všimnete čokoľvek nezvyčajné, týkajúce sa vášho zdravia.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Ak sa u vás vyvinie ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte lekárovi:

- Hlásila sa kožná vyrážka, svrbenie, ktoré môžu byť niekedy závažné. Vyrážka zvyčajne odznie v priebehu 2 týždňov bez akejkoľvek zmeny v liečbe atazanavirom. Závažná vyrážka sa môže vyvinúť v súvislosti s inými príznakmi, ktoré môžu byť závažné. Ak sa u vás vyvinie závažná vyrážka alebo vyrážka s príznakmi ochorenia podobnými chrípke, pľuzgiere, horúčka, bolesti ústnej dutiny, bolesť svalov alebo kĺbov, opuch tváre, zápal oka, ktoré spôsobuje sčervenenie (konjunktivitída), boľavé, rozpalené alebo červené krčky (uzlíky), ukončite užívanie Atazanaviru Krka a povedzte to okamžite lekárovi.
- Často sa hlásilo zožltnutie kože alebo bielej časti očí, spôsobené vysokými hladinami bilirubínu v krvi. Tento vedľajší účinok nie je zvyčajne nebezpečný pre dospelých a dojčatá vo veku od 3 mesiacov; no môže byť prejavom závažného problému. Ak vaša koža alebo biela časť očí zožltne, okamžite to povedzte lekárovi.
- Niekedy sa môžu vyskytnúť zmeny v spôsobe tepovej frekvencie (zmena srdcového rytmu). Ak budete mať závrat, točenie hlavy alebo ak náhle omdliete, okamžite to povedzte lekárovi. Môžu to byť príznaky závažného problému so srdcom.
- Problémy s pečeňou sa môžu vyskytnúť menej často. Pred začatím liečby Atazanavirom Krka a počas liečby má lekár robiť vyšetrenia krvi. Ak máte problémy s pečeňou, vrátane infekcie hepatitídy B alebo C, môžu sa u vás vyskytnúť zhoršenia problémov pečene. Ak máte tmavý moč (čajovej farby), svrbenie, zožltnutú kožu alebo bielu časť očí, bolesť v oblasti brucha, svetlo sfarbenú stolicu alebo nevoľnosť, okamžite to povedzte lekárovi.
- U ľudí užívajúcich atazanavir sa menej často vyskytli problémy so žľazníkom. Príznaky problémov so žľazníkom môžu zahŕňať bolesť v pravej alebo strednej hornej časti brucha, nevoľnosť, vracanie, horúčku alebo zožltnutie kože alebo bielej časti očí.
- Atazanavir Krka môže ovplyvniť správnu činnosť vašich obličiek.
- U ľudí užívajúcich atazanavir sa menej často vyskytli obličkové kamene. Ak máte príznaky obličkových kameňov, ktoré môžu zahŕňať bolesť v dolnej časti chrbta alebo v dolnej oblasti brucha, krv v moči alebo bolesť pri močení, okamžite to povedzte lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené u pacientov liečených atazanavirom sú nasledovné:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- vyčerpanosť (extrémna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- periférna neuropatia (necitlivosť, slabosť, pálenie alebo bolesť v rukách a nohách)
- hypersenzitivita (alergická reakcia)



- asténia (nezvyčajná únava alebo slabosť)
- zníženie telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, anorexia (strata chuti do jedla), zvýšená chuť do jedla
- depresia, úzkosť, poruchy spánku
- dezorientácia, amnézia (strata pamäte), závrat, somnolencia (spavosť), abnormálne sny
- synkopa (mdloba), hypertenzia (vysoký krvný tlak)
- dýchavičnosť (skrátene dýchanie)
- pankreatitída (zápal pankreasu), gastritída (zápal žalúdka), aftózna stomatitída (vredy a opary v ústach), dysgeúzia (poruchy chuťového vnímania), plynatosť (vetry), sucho v ústach, rozťahnutie žalúdka
- angioedém (závažný opuch kože a iných tkanív, najčastejšie pier alebo očí)
- alopecia (nezvyčajná strata vlasov alebo rednutie), pruritus (svrbenie)
- svalová atrofia (strata svaloviny), artralgia (bolesť kĺbov), myalgia (svalová bolesť)
- intersticiálna nefritída (zápal obličiek), hematúria (krv v moči), proteinúria (nadbytok bielkovín v moči), polakizúria (zvýšená frekvencia močenia)
- gynekomastia (zväčšenie prs u mužov)
- bolesť na hrudníku, nepokoj (všeobecne pocit choroby), horúčka
- insomnia (ťažkosti so spánkom)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- poruchy chôdze (abnormálny spôsob chôdze)
- edém (opuch)
- hepatosplenomegália (zväčšenie pečene a sleziny)
- myopatia (svalová bolesť, svalová citlivosť a slabosť, nespôsobené cvičením)
- bolesť obličiek

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Atazanavir Krka

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený balení po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte fľašu pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 2 mesiace, pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Atazanavir Krka obsahuje

- Liečivo je atazanavir.

Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

- Ďalšie zložky sú:  
Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, krosopovidón (typ A) a stearan horečnatý. Pozri časť 2 "Atazanavir Krka obsahuje monohydrát laktózy".

Obal kapsuly Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly:

*Telo:* oxid titaničitý (E171) a želatína

*Viečko:* oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), želatína a atrament (šlak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný)

Obal kapsuly Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly:

*Telo:* oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a želatína

*Viečko:* oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), želatína a atrament (šlak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný)

Obal kapsuly Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly:

*Telo:* oxid titaničitý (E171) a želatína

*Viečko:* oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), želatína a atrament (šlak, oxid titaničitý (E171), hydroxid draselný)

**Ako vyzerá Atazanavir Krka a obsah balenia**

Atazanavir Krka 150 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula (kapsula), veľkosť č. 1. Telo kapsuly je biele až takmer biele, viečko kapsuly je hnedasto-oranžové. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka A150. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

Atazanavir Krka 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula (kapsula), veľkosť č. 0. Telo a viečko kapsuly je hnedasto-oranžové. Na viečku kapsuly je vytlačená čierna značka A200. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula (kapsula), veľkosť č. 00. Telo kapsuly je biele až takmer biele, viečko kapsuly je tmavo hnedé. Na viečku kapsuly je vytlačená biela značka A300. Obsah kapsuly je žltkasto-biely až žlto-biely prášok.

Atazanavir Krka 150 mg a 200 mg tvrdé kapsuly sú dostupné vo fľaši, obsahujúcej 60 tvrdých kapsúl, v škatuľke.

Atazanavir Krka 300 mg tvrdé kapsuly sú dostupné vo fľaši, obsahujúcej 30 tvrdých kapsúl alebo 90 (3 x 30) tvrdých kapsúl, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobcovia**

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

KRKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 01 413 3710

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.