

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin  
Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin  
Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg atazanavir (bħala sulfat).

### Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 79.43 mg lactose monohydrate.

### Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg atazanavir (bħala sulfat).

### Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 105.91 mg lactose monohydrate.

### Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 300 mg atazanavir (bħala sulfat).

### Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 158.86 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

### Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' daqs nru, 1. Il-korp tal-kapsula hu bajdani jew kważi lewn abjad, l-għatu tal-kapsula hu kannella jagħti fl-orangjo. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A150. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar bajdani.

### Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' daqs nru, 0. Il-korp u l-għatu tal-kapsula huma tal-lewn kannella jagħti fl-orangjo. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A200. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar-bajdani.

### Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' daqs nru 00. Il-korp tal-kapsula hu bajdani jew kważi abjad, l-għatu tal-kapsula hu ta' lewn kannella skur. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A300. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar bajdani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-kapsuli Atazanavir Krka, li jingħataw flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huma indikati bħala kura lil pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 6 snin jew aktar infettati b'HIV-1 flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 4.2).

Skont tagħrif viroloġiku u kliniku minn pazjenti adulti, m'hu mistenni ebda benefiċċju f'pazjenti b'razez rezistenti għall-inibituri ta' protease multipliċi ( $\geq 4$  mutazzjonijiet PI).

L-għażla ta' Atazanavir Krka f'pazjenti adulti u pedjatriċi li diġà ħadu l-kura għandha tkun ibbażata fuq il-prova tar-reżistenza virali tal-individwu u l-istorja tal-kura kollha li diġà ħa l-pazjent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tibda tinghata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

### Požoloġija

#### *Adulti*

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli ta' Atazanavir Krka hija ta' 300 mg darba kuljum flimkien ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel. Ritonavir jinghata biex isaħħaħ il-qawwa farmakokinetika ta' atazanavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). (Ara wkoll sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi).

*Pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg)*

Id-doża ta' kapsuli ta' atazanavir għal pazjenti pedjatriċi hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem kif jidher f'Tabella 1 u m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata tal-adulti. Il-kapsuli ta' Atazanavir Krka għandhom jittieħdu flimkien ma' ritonavir u jridu jittieħdu mal-ikel.

**Tabella 1: Doża għal pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg) għal kapsuli Atazanavir Krka ma' ritonavir**

Piż tal-Ġisem (kg)	Atazanavir Krka Doża darba kuljum	doża ta' ritonavir darba kuljum <sup>a</sup>
minn 15 sa inqas minn 35	200 mg	100 mg
tal-inqas 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Kapsuli, pilloli jew soluzzjoni orali ta' ritonavir.

*Pazjenti pedjatriċi (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg):*

Formulazzjonijiet oħra ta' din il-medicina jistgħu jkunu disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal formulazzjonijiet alternattivi). Il-qlib għal formulazzjonijiet oħra huwa mhegġeġ malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Fit-tranzizzjoni bejn il-formulazzjonijiet, jaf tkun meħtieġa bidla fid-doża. Ikkonsulta t-tabella tad-dożaġġ għall-formulazzjoni speċifika (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal formulazzjonijiet oħra).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Indeboliment renali*

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-dożaġġ. Atazanavir Krka b'ritonavir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

##### *Indeboliment epatiku*

Atazanavir ma' ritonavir ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Atazanavir Krka ma' ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Atazanavir Krka ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Fil-każ li ritonavir jiġi rtirat mill-iskeda inizjali rakkomandata msaħħa b'ritonavir (ara sezzjoni 4.4), Atazanavir Krka mhux imsaħħaħ ikun jista' jinżamm f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif f'doża ta' 400 mg u f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat b'doża mnaqqsa ta' 300 mg darba kuljum mal-

ikel (ara sezzjoni 5.2). Atazanavir Krka mhux imsahhah ma ghandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

#### *Tqala u Wara twelid*

Matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala:

Atazanavir Krka 300 mg ma' ritonavir 100 mg jista' ma jipprovdux espożizzjoni biżżejjed għal atazanavir, b'mod speċjali meta l-attività ta' atazanavir tar-regimen kollu tkun tista' tiġi kompromessa minhabba reżistenza għall-medicina. Minhabba li hemm dejta limitata disponibbli u minhabba varjabilita bejn pazjent u iehor matul it-tqala, il-Monitoraġġ Terapewtiku tal-Medicina (TDM) jista' jiġi kkunsidrat sabiex tkun żgurata espożizzjoni adegwata.

Ir-riskju ta' aktar tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir huwa mistenni meta atazanavir jinghata ma' prodotti medicinali magħrufin li jnaqqsu l-espożizzjoni tiegħu (eż. tenofovir disoproxil jew antagonist tar-riċettur ta' H<sub>2</sub>).

- Jekk ikun meħtieġ tenofovir disoproxil jew antagonista ta' riċettur ta' H<sub>2</sub>, tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' Atazanavir Krka 400 mg ma' ritonavir 100 mg b'TDM (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2).
- Huwa rrakkomandat li jintuza Atazanavir Krka ma' ritonavir għal pazjenti tqal li jkunu qegħdin jirċievu kemm tenofovir disoproxil kif ukoll antagonista tar-riċettur H<sub>2</sub>.

(Ara sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taht kundizzjonijiet restrittivi).

Fiz-żmien ta' wara t-twelid:

Wara tnaqqis possibbli fl-espożizzjoni ta' atazanavir matul it-tieni u t-tielet trimestru, l-espożizzjonijiet ta' atazanavir jistgħu jiżdiedu matul l-ewwel xahrejn ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, pazjenti li jkunu għadhom kif welldu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

- Matul dan il-perjodu, pazjenti li jkunu għadhom kif weldu għandhom isegwu l-istess rakkomandazzjoni tad-doża bħal għal pazjenti mhux tqal, inkluż il-ko-amministrazzjoni ta' prodotti medicinali magħrufin li jaffettwaw l-espożizzjoni għal atazanavir (ara sezzjoni 4.5).

#### *Pazjenti pedjatriċi (li għandhom inqas minn 3 xhur)*

Atazanavir Krka ma ghandux jintuza fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur minhabba thassib relatat mas-sigurtà speċjalment meta jitqies ir-riskju potenzjali ta' kernitteru.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali. Il-pazjent irid jibla' l-kapsuli shaħ.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Atazanavir Krka huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). Atazanavir Krka ma' ritonavir huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

L-għoti flimkien ma' simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni tal-inibitur PDE5 sildenafil meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH - pulmonary arterial hypertension) biss (ara sezzjoni 4.5). Għal għoti flimkien ta' sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettile, ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

L-għoti flimkien ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' isoform CYP3A4 ta' cytochrome P450 u li għandhom meded terapewtiċi doġoq (eż., quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine,

cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħtija mill-halq (għal midazolam parenterali, ara sezzjoni 4.5), lomitapide, u ergot alkaloids, b'mod partikolari ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti li għandhom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li sopressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

L-użu ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir f'doži ta' iktar minn 100 mg darba kuljum ma ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži ogħla ta' ritonavir jista' jbidel il-profil totali tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardijaċi, iperbilirubinemja) u għalhekk mhux irrikkmandat li jingħata. Hu biss meta atazanavir ma' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz, li zieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum tista' tiġi kkunsidrata. F'dan il-każ, monitoraġġ kliniku mill-qrib hu meħtieġ (ara Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott hawn taħt).

##### Pazjenti b'kondizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku: Atazanavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u židiet fil-koncentrazzjoni tal-plażma ġew osservati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atazanavir ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard tal-fwied preżenti sinifikanti. Pazjenti li jbatu minn epatite kronika B jew Ċ u kkurati b'taħlita ta' terapija antiretrovirali għandhom iktar riskju ta' reazzjonijiet avversi, epatiċi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' taħlita ta' terapija antiretrovirali għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied, inkluż epatite attiva kronika, jista' jkollhom anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied aktar spiss waqt taħlita ta' terapija antiretrovirali u għandhom jiġu ċċekkjati skond il-prattika stabbilita. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-marda tal-fwied qed tiggrava f'dawn il-pazjenti, it-twaqqif jew l-interruzzjoni tal-kura għandu jiġi kkunsiderat.

Indeboliment renali: L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Madankollu, Atazanavir Krka mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emodjalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Titwil tal-QT: Fi studji kliniċi ġie osservat titwil mingħajr sintomi fl-intervall ta' PR bi atazanavir. Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti li diġà għandhom problemi fit-trasmissjoni (bundle-branch tat-tieni grad jew ogħla, atriju-ventrikulari jew kumpless), Atazanavir Krka għandu jintuża b'attenzjoni u biss jekk il-vantaġġi huma akbar mir-riskji (ara sezzjoni 5.1). Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta Atazanavir Krka ikun preskritt flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-intervall QT u/jew f'pazjenti li diġà għandhom fatturi ta' riskju (bradikardja, QT kongenitali twila, żbilanċi ta' elettroliti) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Pazjenti li jbatu minn emofilja: Hemm rapporti li pazjenti li jbatu minn emofilja tip A u B li ġew ikkurati b'inibituri ta' proteasi kellhom iktar fsada, inkluż ematomi u emartrosi spontanja fil-ġilda. Xi pazjenti ngħataw fattur VIII addizzjonali. F'iktar minn nofs il-każi rrapportati, il-kura b'inibituri ta' proteasi tkomplet jew reġġet b'diet jekk kienet twaqqfet. Ġiet osservata xi konnessjoni każwali għalkemm ma kienx spjegat kif taħdem. Għalhekk pazjenti li jbatu minn emofilja għandhom jiġu

infurmati li jista' jkollhom aktar emorraġja.

#### Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh' zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Minn studji klinici sar magħruf li atazanavir (ma' jew mingħajr ritonavir) jikkaguna dislipidemja inqas qawwija minn medicini li tqabbel magħhom.

#### Iperbilirubinemja

Kien hemm livelli għolja riversibbli fil-bilirubin indirett (mhux konjugat) assoċjati ma' l-inibizzjoni tal-UDP-glucuronosil transferasi (UGT) f'pazjenti li hađu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkonsidrati, etjoloġiji alternattivi f'pazjenti li jieħdu atazanavir, jekk il-pazjenti jkollhom zieda fit-transaminase tal-fwied assoċjati ma' bilirubin għoli. Tista' tiġi kkunsidrata terapija antiretrovirali ohra minflok Atazanavir Krka jekk is-suffejra jew ikterus sklerali ma jkunux aċċettabbli għal pazjent. M'għandiex titnaqqas id-doża ta' atazanavir għax dan jista' jikkaguna nuqqas fl-effett terapewtiku u fl-iżvilupp ta' rezistenza.

Indinavir huwa wkoll assoċjat ma' iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inibizzjoni ta' UGT. Taħlita ta' terapija ta' atazanavir u indinavir ma gietx studjata u l-użu taż-żewġ medicini flimkien mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

#### L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi

Il-kura standard rakkomandata hija Atazanavir Krka imsaħħa b'ritonavir, li din tiżgura l-aqwa parametri farmakokinetici u livell ta' soppressjoni viroloġika.

L-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda msahħa ta' Atazanavir Krka mhuwiex rakkomandat, iżda jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti adulti fid-doża ta' 400 mg darba kuljum mal-ikel u biss taħt il-kundizzjonijiet restrittivi kombinati li ġejjin:

- nuqqas ta' falliment viroloġiku preċedenti
- tagħbija virali mhux rilevabbli matul is-6 xhur ta' qabel taħt l-iskeda attwali
- razez virali li ma jkunux qed iġorru mutazzjonijiet assoċjati ta' rezistenza għall-HIV (RAMs) għall-iskeda attwali.

Atazanavir Krka mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jkunu qegħdin jiġu kkurati bi skeda bażika li jkun fiha tenofovir disoproxil u ma' medicini konkomitanti ohra li jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.5 Fil-każ tal-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda rakkomandata msahħa b'atazanavir) jew fil-każ li jiġi pperċepit li l-konformità se tkun diffiċli.

Atazanavir Krka mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jintuża fuq pazjenti li jkunu qegħdin jistennew tarbija peress li dan jista' jwassal għal espożizzjoni subottimali ta' thassib partikolari għall-infezzjoni tal-omm u trażmissjoni vertikali.

#### Kolelitjażi

Kolelitjażi giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi kumplikazzjonijiet. Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' kolelitjażi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

#### Mard tal-kliewi kroniku

Waqgħ sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn incidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal regimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali.

Din l-assoċjazzjoni giet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

#### Nefrolitjaži

Nefrolitjaži giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi whud kellhom xi kumplikazzjonijiet. F'xi każijiet, nefrolitjaži kienet assoċjata ma' indeboliment renali akut jew ma' insuffiċjenza renali. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' nefrolitjaži, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

#### Sindrome ta' riattivazzjoni ta' l-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jieħdu taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tkun ikkaġunata reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali u din tista' tikkaġuna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, tali reazzjonijiet kienu osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur minn meta nbdiet il-CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun hemm bżonnha. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

#### Ostjonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li hi minn hafna fatturi (inklużi użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġhla), każi ta' ostjonekrosi ġew irrapportati b'mod partikulari f'pazjenti bil-marda ta' l-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali mħallta (CART). Il-pazjenti għandhom ikunu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

#### Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari hfief għal moderati li jsehhu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'atazanavir.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu atazanavir. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija mis-sinjali u s-sintomi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Atazanavir Krka għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppa raxx sever.

L-aqwa riżultati fil-ġestjoni ta' dawn l-avvenimenti jiġu minn dijanjożi bikrija u interruzzjoni immedjata ta' kwalunkwe medicina sospetta. Jekk il-pazjent ikun żviluppa SJS jew DRESS assoċjati mal-użu ta' Atazanavir Krka, Atazanavir Krka ma jistax jerga' jibda jingħata.

#### Prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' din il-medicina

Il-kombinazzjoni ta' Atazanavir Krka ma' atorvastatin mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin ta' Atazanavir Krka ma' nevirapine jew efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-għoti fl-istess ħin ta' Atazanavir Krka ma' NNRTI ikun meħtieġ, tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża kemm ta' Atazanavir Krka kif ukoll ta' ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz b'monitoraġġ kliniku mill-qrib.

Atazanavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4. L-użu ta' Atazanavir Krka u mediċinali oħra li jstimulaw CYP3A4 mhux irrikmandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Inibituri PDE5 użati għall-kura ta' disfunzjoni erettile: għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jingħataw inibituri-PDE5 (sildenafil, tadalafil, jew vardenafil) b'riċetta ta' tabib għall-kura ta'

disfunzjoni erettili f'pazjenti li jirċievu Atazanavir Krka. L-ghoti fl-istess hin ta' Atazanavir Krka ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tagħhom u jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' PDE5 bħal pressjoni baxxa, tibdil fil-vista u priapismu (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess hin ta' voriconazole u Atazanavir Krka ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm stima tal-benefiċċji/riskji ma tkunx tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti, tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir huwa mistenni. F'għadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm zieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' Atazanavir Krka/ritonavir u fluticasone jew glucocorticoids oħra li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti sistematiċi ta' corticosteroid, inkluż is-sindrome ta' Cushing u t-trażżin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' salmeterol u Atazanavir Krka jista' jirriżulta f'zieda fl-episodji kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol. L-ghoti fl-istess hin ta' salmeterol u Atazanavir Krka mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-assorbiment ta' atazanavir jista' jonqos f'sitwazzjonijiet fejn il-pH fl-istonku jiżdied irrispettivament mill-kawża.

Amministrazzjoni fl-istess hin ta' Atazanavir Krka ma' inibituri proton pump m'hijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-kombinazzjoni ta' Atazanavir Krka ma' inibitur proton pump titqies bħala wahda inevitabbli, monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa rakkomandat f'kombinazzjoni ma' zieda fid-doża ta' Atazanavir Krka ta' 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; id-doži ta' inibituri proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg ma għandhomx jinqabżu.

L-ghoti flimkien ta' Atazanavir Krka ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progestogens, hlief norgestimate jew norethindrone ma giex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Popolazzjoni pedjatrika

##### *Sigurtà*

Prolongazzjoni asintomatika tal-intervall PR kienet aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti. Imblokk AV asintomatiku tal-ewwel u t-tieni grad kien irrapportat f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti pedjatriċi bi problemi ta' konduzzjoni li kienu jeżistu minn qabel (imblokk atrijovaskulari tat-tieni grad jew oghla jew imblokk kumpless tal-bundle-branch block), Atazanavir Krka għandu jintuża b'kawtela u biss meta l-benefiċċji jiżbqu r-riskju. Huwa rakkomandat monitoraġġ kardijaku skont il-preżenza tar-riżultati kliniċi (eż. bradikardija).

##### *Effikaċja*

Atazanavir/ritonavir mhuwiex effettiv f'razez virali li jkun fihom mutazzjonijiet multipli ta' reżistenza.

#### Eċċipjenti

##### *Lactose*

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali għal-lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jingħataw din il-mediċina.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Meta Atazanavir Krka u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil metaboliku ta' interazzjoni ta' ritonavir jista' jippredomina għax ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A4 iktar qawwi minn atazanavir. Qabel ma



tinbeda terapija ta' Atazanavir Krka ma' ritonavir wiehed ghandu jaqra s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ritonavir.

Atazanavir jiġi metabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A4. Jinibixxi l-CYP3A4. Għalhekk, Atazanavir Krka huwa kontra-indikat ma' prodotti mediċinali li huma sottosratti ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku limitat: quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq, lomitapide, u alkaloidi ergot, partikolarment ergotamine u dihydroergotamine (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti flimkien ta' atazanavir ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u elbasvir u l-potenzjal għaž-żieda fir-riskju ta' żidiet fl-ALT assoċjati ma' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' grazoprevir (ara sezzjoni 4.3). L-għoti flimkien ta' atazanavir ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).

#### *Interazzjonijiet oħra*

L-interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra huma elenkati fit-tabella ta' hawn isfel (żieda hija indikata bhala "↑", tnaqqis bhala "↓", l-ebda bidla bhala "↔"). Jekk ikunu disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90 % (CI) jiġu murija f'parentesi. L-istudji ppreżentati f'Tabella 2 saru f'individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor. Importanti, ħafna studji saru b'atazanavir mhux imsaħħaħ, li mhuwiex ir-reġim rakkomandat ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.4).

Jekk ikun hemm ġustifikazzjoni medika għall-irtirar ta' ritonavir taħt kundizzjonijiet restrittivi (ara sezzjoni 4.4), għandha tingħata attenzjoni speċjali lil interazzjonijiet ta' atazanavir li jistgħu jvarjaw fin-nuqqas ta' ritonavir (ara l-informazzjoni fit-Tabella 2 hawn taħt).

**Tabella 2: Interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra**

<b>Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin</b>
<b>SUSTANZI KONTRA L-HCV</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	<p>AUC ta' Atazanavir ↑43% (↑30% ↑57%)  <math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↑12% (↑1% ↑24%)  <math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>AUC ta' Grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%)  <math>c_{max}</math> ta' Grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%)  <math>c_{min}</math> ta' Grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Il-konċentrazzjonijiet ta' Grazoprevir żdiedu ħafna meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.</p>	L-għoti flimkien ta' Atazanavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minhabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u żieda potenzjali assoċjata fir-riskju ta' żieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.3).

<p><b>Elbasvir 50 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' Atazanavir ↑7% (↓2% ↑17%)  <math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↑2% (↓4% ↑8%)  <math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>AUC ta' Elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%)  <math>c_{max}</math> ta' Elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%)  <math>c_{min}</math> ta' Elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Il-konċentrazzjonijiet ta' Elbasvir żdiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.</p>	
<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg doża wahda*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' sofosbuvir : ↑40% (↑25% ↑57%)  <math>c_{max}</math> ta' sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>AUC ta' velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%)  <math>c_{max}</math> ta' velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>AUC ta' voxilaprevir : ↑331% (↑276% ↑393%)  <math>c_{max}</math> ta' voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Nuqqas ta' interazzjoni tal-farmakokinetika jammonta għal 70-143 %</p> <p>L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u ritonavir ma ġiex studjat.  Mistenni:  ↔ Atazanavir  ↔ Ritonavir</p> <p>Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir/ritonavir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa l-inibizzjoni ta' OATP1B, Pgp, u CYP3A.</p>	<p>L-għoti flimkien ta' atazanavir ma' prodotti li fihom voxilaprevir mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-għoti flimkien ta' atazanavir ma' kura li tinkludi voxilaprevir mhux irrakkomandat.</p>

<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum*)</p>	<p>AUC ta' glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%)  <math>c_{max}</math> ta' glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%)  <math>c_{min}</math> ta' glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>AUC ta' pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%)  <math>c_{max}</math> ta' pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%)  <math>c_{min}</math> ta' pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*Huwa rrapportat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' atazanavir ma' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p><b>ANTIRETROVIRALI</b></p>		
<p><i>Inibituri tal-protease:</i> L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u inibituri oħrajn tal-protease ma ġiex studjat iżda huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal inibituri oħrajn tal-protease. Għaldaqstant, l-ghoti fl-istess hin bħal dan mhuwiex rakkomandat.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum)</p> <p>Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV.</p>	<p>AUC ta' Atazanavir: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)*  <math>c_{max}</math> ta' Atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)*  <math>c_{min}</math> ta' Atazanavir: ↑713 % (↑359 % ↑1,339 %)*</p> <p>* F'analizi kombinata, atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg (n=33) tqabbel ma' atazanavir 400 mg mingħajr ritonavir (n=28).  Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u ritonavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg darba kuljum jintuża bħala booster tal-farmakokinetika ta' atazanavir.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir hu assoċjat ma' iperbilirubinemija mhux konjugata indiretta minhabba l-inibizzjoni ta' UGT.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' atazanavir u indinavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p><i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i></p>		
<p><b>Lamivudine 150 mg darbtejn kuljum + zidovudine 300 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p>	<p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine.</p>	<p>Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif u minhabba li ritonavir mhuwiex mistenni li jkollu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tan-NRTIs, l-ghoti fl-istess hin ta' dawn il-prodotti mediċinali u atazanavir mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni tal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.</p>
<p><b>Abacavir</b></p>	<p>L-ghoti fl-istess hin ta' abacavir u atazanavir mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' abacavir.</p>	

<p><b>Didanosine (pilloli buffered) 200 mg/stavudine 40 mg, it-tnejn doża wahda</b> (atazanavir 400 mg doża wahda)</p>	<p>Atazanavir, għoti fl-istess hin ma' ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir ↓87 % (↓92 % ↓79 %) c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓89 % (↓94 % ↓82 %) c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, iddożat siegħa wara ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir ↔3 % (↓36 % ↑67 %) c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↑12 % (↓33 % ↑18 %) c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir naqsu hafna meta ngħata fl-istess hin ma' didanosine (pilloli buffered) u stavudine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif tiżdied il-pH relatata mal-preżenza ta' sustanza kontra l-aċidi fil-pilloli buffered ta' didanosine.</p> <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' didanosine u stavudine.</p>	<p>Didanosine għandu jittiehed fi stat sajjem sagħtejn wara t-tehid ta' atazanavir mal-ikel. L-għoti fl-istess hin ta' stavudine ma' atazanavir mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' stavudine.</p>
<p><b>Didanosine (kapsuli miksiġin b'mod enteriku) 400 mg doża wahda</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>Didanosine (mal-ikel) AUC ta' Didanosine ↓34 % (↓41 % ↓27 %) c<sub>max</sub> ta' Didanosine ↓38 % (↓48 % ↓26 %) c<sub>min</sub> ta' Didanosine ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir meta ngħata ma' didanosine miksi b'mod enteriku, iżda l-għoti mal-ikel naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' didanosine.</p>	

<p><b>Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.</p> <p>Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV</p>	<p>AUC ta' Atazanavir ↓22 % (↓35 % ↓6 %) *</p> <p><math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↓16 % (↓30 % ↔0 %) *</p> <p><math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↓23 % (↓43 % ↑2 %) *</p> <p>* F'analizi kombinata minn bosta studji kliniċi, atazanavir/ritonavir 300/100 mg mogħti fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n=39) tqabbel ma' atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>L-effikaċja ta' atazanavir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate f'pazjenti li kienu diġà ħadu l-kura qabel, għet osservata fl-istudju kliniku 045 u f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel fi studju kliniku 138 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u tenofovir disoproxil fumarate mhux magħruf.</p>	<p>Meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, huwa rakkomandat li atazanavir 300 mg jingħata ma' ritonavir 100 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (kollha bhala doża unika mal-ikel).</p>
<p><b>Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.</p>	<p>AUC ta' Tenofovir disoproxilfumarate ↑37 % (↑30 % ↑45 %)</p> <p><math>C_{max}</math> ta' Tenofovir disoproxil fumarate ↑34 % (↑20 % ↑51 %)</p> <p><math>C_{min}</math> ta' Tenofovir disoproxil fumarate ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate, inkluż disturbi renali.</p>
<p><i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i></p>		
<p><b>Efavirenz 600 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↔0 % (↓9 % ↑10 %)*</p> <p><math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↑17 % (↑8 % ↑27 %)*</p> <p><math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz u atazanavir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4)</p>

<p><b>Efavirenz 600 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 200 mg darba kuljum)</p>	<p>Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-c<sub>min</sub> ta' atazanavir, jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkanizmu tal-interazzjoni ta' efavirenz/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4. ** Fuq il-baži ta' paragun storiku.</p>	
<p><b>Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Studju mwettaq fuq pazjenti infettati bl-HIV</p>	<p>AUC ta' Nevirapine ↑26 % (↑17 % ↑36 %) c<sub>max</sub> ta' Nevirapine ↑21 % (↑11 % ↑32 %) c<sub>min</sub> ta' Nevirapine ↑35 % (↑25 % ↑47 %)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓19 % (↓35 % ↑2 %) * c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↔2 % (↓15 % ↑24 %) * c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓59 % (↓73 % ↓40 %) *</p> <p>* Meta mqabbel ma' ctazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg mingħajr nevirapine. Dan it-tnaqqis fis-C<sub>min</sub> ta' atazanavir, jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkanizmu ta' interazzjoni ta' nevirapine/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>L-għoti fl-istess hin ta' nevirapine u atazanavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4)</p>
<p><i>Inibituri tal-Integrace</i></p>		
<p><b>Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>AUC ta' Raltegravir ↑41 % c<sub>max</sub> ta' Raltegravir ↑24 % c<sub>12hr</sub> ta' Raltegravir ↑77 %</p> <p>Il-mekkanizmu huwa inibizzjoni ta' UGT1A1.</p>	<p>L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal raltegravir.</p>
<p><b>ANTIBIJOTIĊI</b></p>		

<p><b>Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' Clarithromycin ↑94 % (↑75 % ↑116 %) c<sub>max</sub> ta' Clarithromycin ↑50% (↑32% ↑71%) c<sub>min</sub> ta' Clarithromycin ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH clarithromycin AUC ta' 14-OH clarithromycin ↓70 % (↓74 % ↓66 %) c<sub>max</sub> ta' 14-OH clarithromycin ↓72 % (↓76 % ↓67 %) c<sub>min</sub> ta' 14-OH clarithromycin ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↑28 % (↑16 % ↑43 %) c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↔6 % (↓7 % ↑20 %) c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin jista' jirrizulta f'koncentrazzjonijiet subterapewtiċi ta' 14-OH clarithromycin. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' clarithromycin/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar tnaqqis tad-doża; għaldaqstant, għandha tintuża l-kawtela jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' clarithromycin.</p>
<p><b>ANTIFUNGALI</b></p>		
<p><b>Ketoconazole 200 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p>	<p>Ma għie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir.</p>	<p>Ketoconazole u itraconazole għandhom jintużaw b'kawtela ma' atazanavir/ritonavir, mhumiex rakkomandati dożi għoljin ta' ketoconazole u itraconazole (&gt;200 mg/kuljum).</p>
<p><b>Itraconazole</b></p>	<p>Bħal ketoconazole, itraconazole huwa inibitur qawwi kif ukoll substrat ta' CYP3A4.</p>	
	<p>Fuq il-baži ta' tagħrif miksub b'PIs oħra msahħa u ketoconazole, fejn l-AUC ta' ketoconazole wriet zieda ta' tliet darbiet iktar, atazanavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' ketoconazole jew itraconazole.</p>	

<p><b>Voriconazole 200 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Individwi b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed.</p>	<p>AUC ta' Voriconazole ↓33 % (↓42 % ↓22 %)  <math>c_{max}</math> ta' Voriconazole ↓10 % (↓22 % ↓4 %)  <math>c_{min}</math> ta' Voriconazole ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓12% (↓18% ↓5%)  <math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↓13% (↓20% ↓4%)  <math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>AUC ta' Ritonavir ↓12 % (↓17 % ↓7 %)  <math>c_{max}</math> ta' Ritonavir ↓9 % (↓17 % ↔0 %)  <math>c_{min}</math> ta' Ritonavir ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed, hu mistenni li jkun hemm tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir.</p>	<p>L-għoti fl-istess hin ta' voriconazole u atazanavir ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>Meta l-kura b'voriconazole tkun meħtieġa, il-ġenotip CYP2C19 tal-pazjent għandu jitwettaq jekk ikun vijabbli.</p> <p>Għalhekk, jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin qed jinġhataw skont l-istat ta' CYP2C19:</p> <p>- f'pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 wiehed, monitoraġġ kliniku mill-qrib għat-telf tal-effikaċja kemm ta' voriconazole (sinjali kliniċi) u atazanavir (rispons viroloġiku) hu rakkomandat.</p>
<p><b>Voriconazole 50 mg darbtejn kuljum</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Individwi mingħajr allele CYP2C19 funzjonali.</p>	<p>AUC ta' Voriconazole ↑561 % (↑451 % ↑699 %)  <math>c_{max}</math> ta' Voriconazole ↑438 % (↑355 % ↑539 %)  <math>c_{min}</math> ta' Voriconazole ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓20% (↓35% ↓3%)  <math>c_{max}</math> ta' Atazanavir ↓19 % (↓34 % ↔0.2 %)  <math>c_{min}</math> ta' Atazanavir ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>AUC ta' Ritonavir ↓11% (↓20% ↓1%)  <math>c_{max}</math> ta' Ritonavir ↓11 % (↓24 % ↑4 %)  <math>c_{min}</math> ta' Ritonavir ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>F'għadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm żieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole.</p>	<p>- f'pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju mill-qrib ta' kazijiet avversi assoċjati ma' voriconazole hu rakkomandat.</p> <p>Jekk il-ġenotipar ma jkunx vijabbli, għandu jitwettaq monitoraġġ sħiħ tas-sigurtà u l-effikaċja.</p>
<p><b>Fluconazole 200 mg darba kuljum</b> (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u fluconazole ma nbidlux b'mod sinifikanti meta atazanavir/ritonavir inġhata fl-istess hin ma' fluconazole.</p>	<p>M'hemm bżonn ta' aġġustamenti għad-doża għal fluconazole u atazanavir.</p>



<b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>		
<p><b>Rifabutin 150 mg darbtejn fil-ġimgħa</b> (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' Rifabutin ↑48 % (↑19 % ↑84 %) **  <math>c_{max}</math> ta' Rifabutin ↑149 % (↑103 % ↑206 %) **  <math>c_{min}</math> ta' Rifabutin ↑40 % (↑5 % ↑87 %) **</p> <p>AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑990 % (↑714 % ↑1,361 %) **  <math>c_{max}</math> ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑677 % (↑513 % ↑883 %) **  <math>c_{min}</math> ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑1,045 % (↑715 % ↑1,510 %) **</p> <p>** Meta mqabbel ma' rifabutin 150 mg darba kuljum waħdu. Total ta' rifabutin u AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p> <p>Fi studji li saru qabel, il-farmakokinetika ta' atazanavir ma nbidlitx minn rifabutin.</p>	<p>Meta jingħata ma' atazanavir, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa fi ġranet fissi (pereżempju, it-Tnejn-l-Erbgħa-il-Ġimgħa). Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-espożizzjoni għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgħa fi ġranet fissi huwa rakkomandat għal pazjenti li għalihom, id-doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa mhijiex ittollerata. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgħa tista' ma tippovdix l-aħjar espożizzjoni għal rifabutin, b'hekk tista' twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li l-kura ma tirnexxiex. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal atazanavir.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u ntvera li jikkawża tnaqqis ta' 72 % fl-AUC ta' atazanavir li jista' jirriżulta f'indeboliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Matul it-tentattivi biex tingheleb l-espożizzjoni mnaqqsa billi tiżdied id-doża ta' atazanavir jew ta' inibituri oħrajn tal-protease b'ritonavir, giet osservata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.</p>	<p>Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u atazanavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<b>ANTIPSIKOTIĊI</b>		
<p><b>Quetiapine</b></p>	<p>Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir, il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' quetiapine ma' atazanavir huwa kontraindikata minhabba li atazanavir jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine. Żieda fil-koncentrazzjoni ta' quetiapine fil-plasma jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p><b>Lurasidone</b></p>	<p>Atazanavir huwa mistenni li jżid il-livelli ta' lurasidone fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' lurasidone ma' atazanavir a huwa kontraindikata għaliex dan jista' jżid it-tossicità relatata ma' lurasidone (ara sezzjoni 4.3).</p>
<b>SUSTANZI LI JNAQQSU L-ĀĊIDI</b>		

<i>Antagonisti tar-Riċettur H<sub>2</sub></i>	
<b>Minghajr Tenofovir disoproxil</b>	
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir fid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum	
<b>Famotidine 20 mg darbtejn kuljum</b>	AUC ta' Atazanavir ↓18 % (↓25 % ↑1 %) c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓20% (↓32% ↓7%) c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↔1% (↓16% ↑18%)
<b>Famotidine 40 mg darbtejn kuljum</b>	AUC ta' Atazanavir ↓23% (↓32% ↓14%) c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓23% (↓33% ↓12%) c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓20% (↓31% ↓8%)
F'voluntiera b'saħħithom b'atazanavir/ritonavir b'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum	
<b>Famotidine 40 mg darbtejn kuljum</b>	AUC ta' Atazanavir ↔3 % (↓14% ↑22%) c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↔2% (↓13% ↑8%) c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓14 % (↓32 % ↑8 %)
<b>B'Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)</b>	
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir bid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum	
<b>Famotidine 20 mg darbtejn kuljum</b>	AUC ta' Atazanavir ↓21% (↓34% ↓4%)* c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓19% (↓37% ↑5%)*
<b>Famotidine 40 mg darbtejn kuljum</b>	AUC ta' Atazanavir ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓23% (↓36 % ↓8%)* c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓25% (↓47% ↑7%)*
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir f'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum	
<b>Famotidine 20 mg darbtejn kuljum</b>	Atazanavir AUC ↑18% (↑6.5% ↑30%)* c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↑18% (↑6.7% ↑31%)* c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↑24 % (↑10% ↑39%)*
<b>Famotidine 40 mg darbtejn kuljum</b>	Atazanavir AUC ↔2.3% (↓13% ↑10%)* c <sub>max</sub> ta' Atazanavir ↔5% (↓17% ↑8.4%)* c <sub>min</sub> ta' Atazanavir ↔1.3% (↓10% ↑15%)*
<b>Għal pazjenti li mhux qed jiehdu tenofovir disoproxil, jekk atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg u antagonisti ta' riċettur H<sub>2</sub> jinghataw flimkien, m'għandhiex tinqabeż doża ekwivalenti għal famotidine 20 mg darbtejn kuljum. Jekk tkun meħtieġa doża oġhla ta' antagonista ta' riċettur ta' H<sub>2</sub> (eż. famotidine 40 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti), tista' tiġi kkunsidrata žieda fid-doża ta' atazanavir/ritonavir minn 300/100 mg għal 400/100 mg.</b>	
<b>Għal pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu tenofovir disoproxil, jekk atazanavir/ritonavir kemm ma' tenofovir disoproxil fumarate kif ukoll ma' antagonista ta' riċettur H<sub>2</sub> jinghataw flimkien, hija rakkomandata žieda fid-doża ta' atazanavir għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir. Doża ekwivalenti għal famotidine 40 mg darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż.</b>	

	<p>* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg kollha b'hala doża wahda mal-ikel. Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg <i>mingħajr tenofovir disoproxil</i>, il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir huma mistennija li jonqsu b'mod addizzjonali b'madwar 20 %.</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa tnaqqis fis-solubilità ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied bl-imblokkaturi ta' H<sub>2</sub>.</p>	
<i>Inibituri tal-proton pump</i>		
<p><b>Omeprazole 40 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>Atazanavir (am): sagħtejn wara omeprazole AUC ta' Atazanavir ↓61% (↓65% ↓55%) c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓66% (↓62% ↓49%) c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' ritonavir u inibituri tal-proton pump mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni titqies inevitabbli, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib f'kombinazzjoni ma' żieda fid-doża ta' atazanavir għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; doži ta' inibituri tal-proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg m'għandhomx jinqabzu (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p><b>Omeprazole 20 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p>	<p>Atazanavir (am): siegħa wara omeprazole AUC ta' Atazanavir ↓30% (↓43% ↓14%) * c<sub>max</sub> ta' Atazanavir ↓31% (↓42% ↓17%) * c<sub>min</sub> ta' Atazanavir ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum. It-tnaqqis fl-AUC, fis-c<sub>max</sub>, u fis-c<sub>min</sub> ma ttaffix meta doża akbar ta' atazanavir/ritonavir (400/100 mg darba kuljum) giet separata temporalment minn omeprazole bi 12-il siegħa. Għalkemm dan ma ġiex studjat, huma mistennija riżultati simili b'inibituri ta' proton pump oħrajn. Dan it-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied b'inibituri tal-proton pump.</p>	
<i>Antaċidi</i>		

<b>Antaċidi u prodotti mediċinali li fihom buffers</b>	Il-konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' atazanavir fil-plażma jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' zieda fil-pH gastriku jekk antaċidi, inklużi prodotti mediċinali buffered jinghataw ma' atazanavir.	Atazanavir għandu jinghata sagħtejn qabel jew siegħa wara antaċidi jew prodotti mediċinali buffered.
<b>ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTOR</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjudin ta' alfuzosin li jistgħu jirriżultaw fi pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-għoti fl-istess hin ta' alfuzosin ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3)
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
<i>Antikoagulanti orali b'azzjoni diretta (DOACs, direct-acting oral anticoagulants)</i>		
<b>Apixaban Rivaroxaban</b>	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' apixaban u rivaroxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u P-gp minn atazanavir/ritonavir.  Ritonavir huwa inibitur qawwi kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp.  Atazanavir huwa inibitur ta' CYP3A4. L-inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn atazanavir mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-għoti flimkien ta' apixaban jew rivaroxaban u atazanavir ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat.
<b>Dabigatran</b>	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' dabigatran li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp.  Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp.  Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn atazanavir mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-għoti flimkien ta' dabigatran u atazanavir ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat.

<b>Edoxaban</b>	<p>Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' edoxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp minn atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp.</p> <p>Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn atazanavir mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.</p>	<p>Eżerċita l-kawtela meta edoxaban jintuża ma' atazanavir.</p> <p>Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.2 u 4.5 tal-SmPC ta' edoxaban għal rakkomandazzjonijiet xierqa tad-dożaġġ ta' edoxaban għall-ġoti flimkien ma' inibituri ta' P-gp.</p>
<i>Antagonisti tal-vitamina K</i>		
<b>Warfarin</b>	L-ġoti fl-istess hin ma' atazanavir għandu l-potenzjal li jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin.	Huwa rakkomandat li l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt kura b'atazanavir speċjalment fil-bidu tat-terapija.
<b>ANTIEPILETTIĊI</b>		
<b>Carbamazepine</b>	<p>Atazanavir jista' jżid il-livelli ta' carbamazepine fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> <p>Minhabba l-effett induttiv ta' carbamazepine, tnaqqis fl-espożizzjoni għal atazanavir ma jistax jiġi eliminat.</p>	Carbamazepine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' atazanavir. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine fis-serum u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ. Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.
<b>Phenytoin, phenobarbital</b>	<p>Ritonavir jista' jnaqqas il-livelli ta' phenytoin u/jew ta' phenobarbital minhabba induzzjoni ta' CYP2C9 u ta' CYP2C19.</p> <p>Minhabba l-effett induttiv ta' phenytoin/phenobarbital, tnaqqis fl-espożizzjoni għal atazanavir ma jistax jiġi eliminat.</p>	<p>Phenobarbital u phenytoin għandhom jintużaw b'attenzjoni f'kombinazzjoni ma' atazanavir/ritonavir.</p> <p>Meta atazanavir/ritonavir jingħata flimkien ma' jew phenytoin jew ma' phenobarbital, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' phenytoin jew ta' phenobarbital.</p> <p>Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.</p>
<b>Lamotrigine</b>	L-ġoti flimkien ta' lamotrigine u atazanavir/ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine fil-plasma minhabba l-induzzjoni ta' UGT1A4.	<p>Lamotrigine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' atazanavir/ritonavir.</p> <p>Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ.</p>

<b>ANTINEOPLASTIČI U IMMUNOSUPPRESSANTI</b>		
<i>Antineoplastiċi</i>		
<b>Irinotecan</b>	Atazanavir jimpedixxi l-UGT u jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' irinotecan, li jirriżulta f'effetti tossiċi miżjuda ta' irinotecan.	Jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' irinotecan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal episodji avversi relatati ma' irinotecan.
<i>Immunosuppressanti</i>		
<b>Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus</b>	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosuppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' atazanavir minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' dawn il-prodotti mediċinali sakemm il-livelli fil-plażma jkunu ġew stabbilizzati.
<b>SUSTANZI KARDJOVASKULARI</b>		
<i>Antiarritmiċi</i>		
<b>Amiodarone, Systemic lidocaine, Quinidine</b>	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' amiodarone jew interazzjoni sistemika ta' lidocaine/atazanavir hija l-inibizzjoni ta' CYP3A. Quinidine għandu perjodu terapewtiku dejjaq u huwa kontraindikant minħabba l-inibizzjoni potenzjali ta' CYP3A minn atazanavir.	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika meta disponibbli. L-użu fl-istess hin ta' quinidine huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
<i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
<b>Bepriidil</b>	Atazanavir m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq.	L-għoti fl-istess hin ma' bepridil huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)

<p><b>Diltiazem 180 mg darba kuljum</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' Diltiazem ↑125 % (↑109 % ↑141 %)  <math>c_{max}</math> ta' Diltiazem ↑98 % (↑78 % ↑119 %)  <math>c_{min}</math> ta' Diltiazem ↑142 % (↑114 % ↑173 %)</p> <p>AUC ta' Desacetyl-diltiazem ↑165 % (↑145 % ↑187 %)  <math>c_{max}</math> ta' Desacetyl-diltiazem ↑172 % (↑144 % ↑203 %)  <math>c_{min}</math> ta' Desacetyl-diltiazem ↑121 % (↑102 % ↑142 %)</p> <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir. Kien hemm żieda fl-intervall massimu ta' PR meta mqabbel ma' atazanavir waħdu. L-ġhoti fl-istess hin ta' diltiazem u atazanavir/ritonavir ma ġiex studjat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' diltiazem/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>Huwa rakkomandat tnaqqis inizjali tad-doża ta' diltiazem b'50 %, b'titrazzjoni sussegwenti kif meħtieġ u monitoraġġ tal-ECG.</p>
<p><b>Verapamil</b></p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' verapamil fis-serum jistgħu jiżdiedu b'atazanavir minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>Għandha tintuża kawtela meta verapamil jingħata fl-istess hin ma' atazanavir.</p>
<p><b>KORTIKOSTEROJDI</b></p>		
<p><b>Fluticasone propionate li jingħata minn ġol-imnieher 50 µg 4 darbiet kuljum għal 7 ijiem</b> (ritonavir 100 mg kapsuli darbtejn kuljum)</p>	<p>Il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi tal-cortisol naqsu b'madwar 86 % (90 % intervall ta' fiduċja 82%89 %). Jistgħu jkunu mistennija livelli akbar meta fluticasone propionate jittiehed man-nifs. Effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindrome ta' Cushing u suppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew ritonavir u ħadu fluticasone propionate man-nifs jew mill-imnieher; dan jista' jseħħ ukoll b'kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ ta' P450 3A, eż. budesonide. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma għadhom mhumiex magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u dawn il-glukokortikoidi mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx jiżboq ir-riskju ta' effetti sistemici mill-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje b'monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew bidla għal glukokortikoidje, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (e.ż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, jista' jkun hemm bżonn li jsir tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal.</p>
<p><b>DISFUNZJONI TAL-EREZZJONI</b></p>		
<p><i>Inibituri tal-PDE5</i></p>		

<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil u vardenafil huma metabolizzati minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ma' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet akbar tal-inibitur PDE5 u žieda fl-episodji avversi relatati ma' inibitur PDE5, fosthom pressjoni baxxa, bidliet viżwali, u prijapiżmu. Il-mekkanizmu ta' din l-interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jintużaw inibituri PDE5 għal disfunzjoni erettili b'atazanavir (ara sezzjoni 4.4). Ara wkoll PRESSJONI GĦOLJA ARTERJALI PULMONARI f'din it-tabella għal aktar informazzjoni dwar l-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir u sildenafil.
<b>PRODOTTI MILL-HXEJJEX</b>		
<b>St. John's wort (Hypericum perforatum)</b>	L-użu fl-istess hin ta' St. John's wort ma' atazanavir jista' jkun mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' atazanavir fil-plażma. Dan l-effett jista' jkun minhabba induzzjoni ta' CYP3A4. Hemm riskju ta' telf tal-effett terapewtiku u ta' żvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).	L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' prodotti li fihom St. John's wort huwa kontraindikati.
<b>KONTRAĊETTIVI ORMONALI</b>		
<b>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	<p>AUC ta' Ethinylestradiol ↓19 % (↓25 % ↓13 %)  <math>c_{max}</math> ta' Ethinylestradiol ↓16 % (↓26 % ↓5 %)  <math>c_{min}</math> ta' Ethinylestradiol ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>AUC ta' Norgestimate ↑85 % (↑67 % ↑105 %)  <math>c_{max}</math> ta' Norgestimate ↑68 % (↑51 % ↑88 %)  <math>c_{min}</math> ta' Norgestimate ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Filwaqt li l-koncentrazzjoni ta' ethinylestradiol żdiedet ma' atazanavir mogħti wahdu, minhabba l-inibizzjoni kemm ta' UGT kif ukoll ta' CYP3A4 minn atazanavir, l-effett nett ta' atazanavir/ritonavir huwa tnaqqis fil-livelli ta' ethinylestradiol minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' ritonavir.</p> <p>Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progesterin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż. reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-ġilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.</p>	Jekk jingħata kontraċettivi orali ma' atazanavir/ritonavir, huwa rakkomandat li l-kontraċettivi orali jkollu mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u li l-pazjenta tiġi mfakkra b'konformità stretta ma' dan il-kors ta' dożaġġ ta' kontraċezzjoni. L-ghoti flimkien ta' atazanavir/ritonavir ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progesterin, hliet norgestimate ma' ġieħ studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat. Huwa rakkomandat metodu alternattiv affidabbli ta' kontraċezzjoni.



<p><b>Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p>	<p>AUC ta' Ethinylestradiol ↑48 % (↑31 % ↑68 %) c<sub>max</sub> ta' Ethinylestradiol ↑15 % (↓1 % ↑32 %) c<sub>min</sub> ta' Ethinylestradiol ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>AUC ta' Norethindrone ↑110 % (↑68 % ↑162 %) c<sub>max</sub> ta' Norethindrone ↑67 % (↑42 % ↑196 %) c<sub>min</sub> ta' Norethindrone ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż. reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-gilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.</p>	
<p><b>SUSTANZI LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI</b></p>		
<p><i>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</i></p>		
<p><b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b></p>	<p>Simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tagħhom u l-għoti fl-istess hin tagħhom ma' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjuda.</p>	<p>L-għoti flimkien ta' simvastatin jew lovastatin ma' atazanavir hu kontraindikati minhabba riskju miżjud ta' mijopatija inkluż rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p><b>Atorvastatin</b></p>	<p>Ir-riskju ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi jista' jizzied ukoll b'atorvastatin, li wkoll jiġi metabolizzat minn CYP3A4.</p>	<p>L-għoti flimkien ta' atorvastatin ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-użu ta' atorvastatin jiġi kkunsidrat li hu strettament meħtieġ, l-inqas doża possibbli ta' atorvastatin għandha tingħata b'monitoraġġ bir-reqqa tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p><b>Pravastatin</b> <b>Fluvastatin</b></p>	<p>Għalkemm ma ġiex studjat, hemm potenzjal għal żieda fl-esponiment għal pravastatin or fluvastatin meta jingħataw flimkien ma' inibituri tal-protease. Pravastatin mhuwiex metabolizzat minn CYP3A4. Fluvastatin hu parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.</p>	<p>Għandha tintuża l-kawtela.</p>
<p><i>Sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi</i></p>		
<p><b>Lomitapide</b></p>	<p>Lomitapide jiddependi ħafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu u l-għoti flimkien tiegħu ma' atazanavir ma' ritonavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjuda.</p>	<p>L-għoti flimkien ta' lomitapide u atazanavir ma' ritonavir huwa kontraindikati minhabba riskju potenzjali ta' livelli miżjuda sinifikanti ta' transaminase u epatotossicità (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p><b>AGONISTI BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS</b></p>		

<b>Salmeterol</b>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin ta' salmeterol u zieda fl-episodji avversi assoċjati ma' salmeterol.</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.</p>	L-ġhoti fl-istess hin ta' salmeterol ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<b>OPJOJDI</b>		
<b>Buprenorphine, darba kuljum, doża ta' manteniment stabbli</b> (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	<p>AUC ta' Buprenorphine ↑67 %  <math>c_{max}</math> ta' Buprenorphine ↑37 %  <math>c_{min}</math> ta' Buprenorphine ↑69%</p> <p>AUC ta' Norbuprenorphine ↑105 %  <math>c_{max}</math> ta' Norbuprenorphine ↑61 %  <math>c_{min}</math> ta' Norbuprenorphine ↑101 %</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u UGT1A1. Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir (meta nġhata ma' ritonavir) ma kinux affettwati b'mod sinifikanti.</p>	L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' ritonavir jitlob monitoraġġ kliniku għal effetti ta' sedazzjoni u konossittivi. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' buprenorphine.
<b>Methadone, doża ta' manteniment stabbli</b> (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' methadone. Minhabba li ġie osservat li doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) m'għandha l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' methadone, mhi mistennija l-ebda interazzjoni jekk il-methadone jingħata fl-istess hin ma' atazanavir, fuq il-baži ta' dan it-tagħrif.	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk methadone jingħata fl-istess hin ma' atazanavir.
<b>PRESSJONI GHOLJA ARTERJALI PULMONARI</b>		
<i>Inibituri PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi assoċjati mal-inibitur PDE5.</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.</p>	Doża sikura u effettiva f'kombinazzjoni ma' atazanavir għadha ma' gietx stabbilita għal sildenafil meta użat biex jikkura pressjoni gholja arterjali pulmonari. Sildenafil, meta użat għall-kura ta' pressjoni gholja arterjali pulmonari, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
<b>SEDATTIVI</b>		
<i>Benzodiazepines</i>		

<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam u triazolam jġu metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ġhoti fl-istess hin ma' atazanavir jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-benzodiazepines. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjonijiet meta atazanavir jingħata fl-istess hin ma' benzodiazepines. Fuq il-bażi tat-tagħrif għal inibituri oħrajn ta' CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ferm oġhla meta midazolam jingħata mill-ħalq. Tagħrif mill-użu fl-istess hin ta' midazolam parenterali ma' inibituri oħrajn tal-protease jissuġġerixxi żieda possibbli ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' triazolam jew midazolam mogħti mill-ħalq huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela meta atazanavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali. Jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimat tal-kura intensiva (ICU) jew f'ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmaniġġjar mediku xieraq f'każ ta' qtugħ ta' nifs u/jew sedazzjoni mtawla. Għandu jġi kkunsidrat aġġustament tad-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
--------------------------------------	---	---

*Fil-każ li ritonavir jġi ritirat mill-iskeda rakkomandata msaħħa b'atazanavir (ara sezzjoni 4.4)*

Japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet għal interazzjonijiet bejn il-medicini ħlief:

- li l-ġhoti flimkien mhuwiex rakkomandat ma' tenofovir, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, inibituri tal-pompa tal-protoni, u buprenorphine.
- li l-ġhoti flimkien ma' famotidine mhuwiex rakkomandat iżda jekk ikun meħtieġ, atazanavir mingħajr ritonavir għandu jingħata jew sagħtejn wara famotidine jew 12-il siegħa qabel. L-ebda doża unika ta' famotidine ma għandha taqbeż 20 mg, u d-doża totali ta' kuljum ta' famotidine ma għadhiex taqbeż 40 mg.
- irid jġi kkunsidrat li
  - l-ġhoti flimkien ta' apixaban, dabigatran, jew rivaroxaban u atazanavir mingħajr ritonavir jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet ta' apixaban, dabigatran, jew rivaroxaban
  - l-ġhoti flimkien ta' voriconazole u atazanavir mingħajr ritonavir jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir
  - l-ġhoti flimkien ta' fluticasone u atazanavir mingħajr ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone meta mqabbla ma' fluticasone mogħti waħdu,
  - jekk ma' atazanavir mingħajr ritonavir jingħata kontraċettiv orali, huwa rakkomandat li l-kontraċettiv orali ma jkunx fih aktar minn 30 µg ta' ethinyloestradiol
  - ma hemmx bżonn aġġustament fid-doża ta' lamotrigine

*Popolazzjoni pedjatrika*

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' atazanavir. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Atazanavir Krka ma' ritonavir waqt it-tqala jista' jkun ikkunsidrat biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju possibbli.

Fi prova klinika AI424-182, atazanavir/ritonavir (300/100 mg jew 400/100 mg) f'kombinazzjoni ma' zidovudine/lamivudine ngħata lil 41 mara tqala matul it-tieni u t-tielet trimestru. Sitta mill-20 (30 %) mara li kienu fuq atazanavir/ritonavir 300/100 mg u 13 mill-21 (62 %) mara li kienu fuq atazanavir/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw iperbilirubinemija ta' skala 3 sa 4. Ma kien hemm l-ebda

każ ta' aċidożi lattika fil-prova klinika AI424-182.

L-istudju vvaluta 40 tarbija li rċevew kura profilattika antiretrovirali (li ma kinitx tinkludi atazanavir) u kienu negattivi għal HIV-1 DNA fil-hin tal-ghoti u/jew matul l-ewwel 6 xhur wara t-twelid. Tlieta mill-20 tarbija (15 %) imwielda minn nisa kkurati b'atazanavir/ritonavir 300/100 mg u erbgħa minn 20 tarbija (20 %) twieldu lil nisa kkurati b'atazanavir/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw bilirubin ta' skala 3-4. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' suffejra patoloġika u sitta mill-40 tarbija f'dan l-istudju rċivew fototerapija għal massimu ta' 4 ijiem. Ma kien hemm l-ebda każ irrappurtat ta' kernitteru fi trabi tat-twelid.

Għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ, ara sezzjoni 4.2 u għal dejta farmakokinetika ara s-sezzjoni 5.2.

Mhux magħruf jekk meta atazanavir ma' ritonavir jingħata lil mara tqila, dan iżidx l-iperbilirubinemja u jwassalx għal kernitteru fi trabi tat-twelid u fi tfal zġħar. Matul iż-żmien ta' qabel it-twelid, għandu jitqies li jsir aktar kontroll.

#### Treddiġh

Atazanavir instab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Bħala regola ġenerali, nisa infettati bl-HIV m'għandhomx iredđu lit-tarbija biex b'hekk jevitaw li jgħaddu l-HIV lit-tarbija.

#### Fertilità

Fi studju mhux kliniku tal-fertilità jew ta' żvilupp embrijoniku bikri fil-firien, atazanavir bidel iċ-ċiklu sesswali tagħhom mingħajr l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmata li ġie rrapportat sturdament waqt li wiehed kien qed jieħdu kura b'atazanavir (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Atazanavir ġie evalwat għas-sigurtà bħala terapija mogħtija flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fi provi kliniċi kkontrollati f'1,806 pazjenti adulti li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum (1,151 pazjent, b'tul ta' żmien medjan ta' 52 ġimgħa u b'tul ta' żmien massimu ta' 152 ġimgħa) jew atazanavir 300 mg b'ritonavir 100 mg darba kuljum (655 pazjent, tul ta' żmien medjan ta' 96 ġimgħa u b'tul ta' żmien medjan ta' 108 ġimgħa).

Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti bejn pazjenti li ħadu atazanavir 400 mg u pazjenti li ħadu atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, ħlief għas-suffejra u livelli għolja ta' bilirubin li ġew irrappurtati aktar ta' spiss f'pazjenti li ħadu atazanavir b'ritonavir.

Fost il-pazjenti li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum jew atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, l-uniċi reazzjonijiet avversi ta' xi severità li ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna li għall-inqas kien possibbli li kellhom x'jaqsmu mat-terapija li kienet tinkludi atazanavir u wiehed jew iktar NRTIs kienu nawsja (20 %), dijarrea (10 %) u suffejra (13 %). Fost il-pazjenti li ħadu atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg, il-frekwenza tas-suffejra kienet ta' 19 %. Fil-maġġoranza tal-każijiet, is-suffejra kienet irrappurtata fi ftit jiem sa ftit xhur minn meta nbdiet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni ġiet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi għal atazanavir hija bbażata fuq dejta tas-sigurtà minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	mhux komuni: sensitività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	mhux komuni: tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja, żieda fl-aptit
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	mhux komuni: dipressjoni, disorjentament, ansjetà, nuqqas ta' rquad, disturb fl-irquad, ħolm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġiġħ ta' ras; mhux komuni: newropatija periferali, sinkope, amnesija, sturdament, ħedla, disgwesja
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	komuni: icterus fl-ghajnejn
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	mhux komuni: torsades de pointes <sup>a</sup> rari: titwil tal-QTc <sup>a</sup> , edema, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari:</i>	mhux komuni: pressjoni għolja
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	mhux komuni: dispneja
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, dardir, dispepsja; mhux komuni: pankreatite, gastrite, distensjoni addominali, stomatite aphthous, gass fl-istonku, ħalq xott
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	komuni: suffeġra; mhux komuni: epatite, kolelitjażi <sup>a</sup> , kolestażi <sup>a</sup> ; rari: epatosplenomegalija, koleċistite <sup>a</sup>
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda:</i>	komuni: raxx; mhux komuni: eritema multiforme <sup>a,b</sup> , eruzzjonijiet tossiċi tal-gilda <sup>a,b</sup> , sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) <sup>a,b</sup> , anġjoedema <sup>a</sup> , urtikarja, alopeċja, ħakk; rari: is-sindromu ta' Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , raxx bl-inafet, ekżema, vażodilazzjoni
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	mhux komuni: atrofiya tal-muskoli, artralġja, uġiġħ fil-muskoli; rari: mijopatija
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	mhux komuni: nefrolitjażi <sup>a</sup> , ematurja, proteinurja, pollakurja; nefrite interstizjali, mard tal-kliwi kroniku <sup>a</sup> ; rari: uġiġħ fil-kliwi

<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	mhux komuni: ginekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	komuni: għeja; mhux komuni: uġiġħ fis-sider, telqa, deni, astenja; rari: disturbi fil-mixi

<sup>a</sup> Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madankollu l-frekwenzi ġew stmati minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal atazanavir fi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati u fi provi kliniċi disponibbli oħrajn (n=2,321).

<sup>b</sup> Ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Kazijiet ta' ostjonekrosi ġew irrappurtati, b'mod partikulari f'pazjenti li ġeneralment hu magħruf li għandhom fatturi ta' riskju, marda avvanzata ta' l-HIV jew espożizzjoni fit-tul għat-taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

#### Parametri metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

#### Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jseħħu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'atazanavir.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrappurtati mal-użu ta' atazanavir (ara s-sezzjoni 4.4).

#### Anormalitajiet tal-laboratorju

L-anormalità tal-laboratorju li l-aktar li ġiet irrapportata f'pazjenti b'kura b'atazanavir u NRTI wiehed jew iżjed kienet żieda ta' bilirubin totali rrapportata predominantament bħala bilirubin għoli indirett [mhux konjugat] (87 % grad 1, 2, 3 jew 4). Żieda ta' bilirubin totali ta' grad 3 jew 4 ġiet innotata 37 % (6 % Grad 4). Fost il-pazjenti li kienu rċevew il-kura, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 95 ġimgħa, 53 % kellhom żidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4. Fost pazjenti li qatt ma kienu hađu l-kura qabel, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum b'100 mg ta' ritonavir darba kuljum għal perjodu ta' żmien medju ta' 96 ġimgħa, 48 % kellhom żieda fil-bilirubin totali ta' Grad 3-4 (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet oħra tal-laboratorju (Grad 3 jew 4) li ġew irrappurtati f'≥2 % tal-pazjenti li jirċievu l-kura b' atazanavir flimkien ma' NRTI wiehed jew iżjed inkludew: kreatina kinasi elevata (7 %), serum aminotransferasi/glutamipiruvik transaminasi elevata (ALT/SGPT) (5 %), newtrofilu baxxi (5 %), serum aspartate aminotransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi (AST/SGOT) (3 %) u lipadosi elevati (3 %).

Tnejn fil-mija tal-pazjenti taħt il-kura b'atazanavir kellhom fl-istess hin ALT/AST Grad 3-4 u bilirubin totali ta' Grad 3-4 elevati.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku AI424-020, pazjenti pedjatriċi minn 3 xhur sa mhux aktar minn 18-il sena li rċevew jew il-formulazzjoni fi trab orali jew kapsula kienu kkurati b'atazanavir għal żmien medju ta' 115-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà f'dan l-istudju kien globalment komparabbli ma' dak li deher fl-adulti.

Ġew irrappurtati kemm imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (23 %) u tat-tieni grad (1 %) f'pazjenti pedjatriċi. L-aktar anormalità fil-laboratorju frekwenti rrappurtata f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu atazanavir kienet livelli oghla ta' bilirubina totali ( $\geq 2.6$  darbiet aktar mil-livelli normali ta' fuq (ULN), Grad 3-4) li seħhet f'45 % tal-pazjenti.

Fl-istudji kliniċi AI424-397 u AI424-451, il-pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 3 xhur sa inqas minn 11-il xahar ta' età kellhom durata ta' kura medja b'atazanavir trab orali ta' 80 ġimgħa. Ma ġiet irrappurtata l-ebda mewta. Il-profil tas-sigurtà f'dawn l-istudji kien b'mod ġenerali paragonabbli ma' dak osservat fi studji pedjatriċi u fuq l-adulti preċedenti. L-anormalitajiet tal-laboratorju rrappurtati l-iktar ta' spiss fil-pazjenti pedjatriċi li kienu qegħdin jirċievu atazanavir trab orali kienu żieda fil-bilirubina totali ( $\geq 2.6$  darbiet ULN, Grad 3-4; 16 %) u żieda fl-amylase (Grad 3-4; 33 %), ġeneralment ta' oriġini mhux pankreatika. L-elevazzjoni tal-livelli ta' ALT ġiet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi f'dawn l-istudji milli f'adulti.

#### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

##### *Pazjenti infettati flimkien bil-virus ta' l-epatite B u/jew tal-epatite Ċ*

Fost l-1,151 pazjent li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum, 177 pazjent kienu infettati wkoll b'epatite kronika B jew Ċ, u fost 655 pazjent li ħadu atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, 97 pazjent ġew infettati wkoll b'epatite kronika B jew Ċ. Il-pazjenti nfettati biż-żewġ tipi ta' epatite flimkien għandhom aktar ċans li jkollhom livelli ta' linja bażi ta' transaminasi epatika elevati minn dawk li ma kellhomx epatite kronika virali. Ma kienx hemm differenza fil-frekwenza tal-livelli elevati ta' bilirubin bejn dawn il-pazjenti u dawk li ma kellhomx epatite virali. Il-frekwenza ta' epatite li tirriżulta mill-kura jew żieda ta' transaminasi f'pazjenti ko-infettati kienet taqbel meta l-kura b'atazanavir tqabblat ma' kura simili (ara sezzjoni 4.4).

#### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f'Appendiċi V**

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta fil-bniedem hija limitata b'atazanavir. Voluntieri f'saħħithom ħadu doża waħda sa 1,200 mg mingħajr ma kellhom effetti sintomatiċi mhux mixtieqa. B'doži għoljin li jwasslu għal riskju għoli għall-mediċina, ġiet innotata suffejra minħabba iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) (mhux konnessa ma' tibdil fit-test tal-funzjoni tal-fwied) jew titwil ta' l-intervall PR (ara sezzjonijiet 4.4. or 4.8).

Il-kura għal doża eċċessiva ta' Atazanavir Krka għandha tkun magħmula minn kull mezz ta' għajjnuna, inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u elettrokardjogramm (ECG), u osservazzjonijiet tal-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk indikat, atazanavir mhux assorbit għandu jitneħħa billi l-pazjent jiġi mgieġhel jirremetti jew b'tindifa gastrika. Jista' jintuża wkoll faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija tal-mediċina mhux assorbita. M'hemmx antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' Atazanavir Krka. Billi atazanavir huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied u jeħel ħafna mal-proteini tad-dem, aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju b'mod sinifikanti biex tneħħi din il-mediċina.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-proteasi, kodiċi ATC: J05AE08

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Atazanavir huwa azapeptide HIV-1 protease inhibitor (PI). Is-sustanza tinibixxi b'mod selettiv il-

proċessar speċifiku għall-virus tal-proteini virali Gag-Pol fiċ-ċelluli infettati bl-HIV-1, b'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' virjoli maturi u l-infezzjoni ta' ċelluli oħra.

*Attività antivirali in vitro:* atazanavir jesibixxi anti-HIV-1 (inkluż l-gruppi kollha ta' organiżmi li evolwew minn antenat wiehed li ġew ittestjati) u anti-HIV 2 attività f'kultura ta' ċelloli.

### Reżistenza

*Pazjenti adulti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali*

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittrattati b'atazanavir mhux ibbustjat, is-sostituzzjoni I50L, kultant flimkien ma' bidla fl-A71V, hija sostituzzjoni ta' reżistenza firmatarja għal atazanavir. Il-livelli ta' reżistenza għal atazanavir i jvarjaw minn 3.5 għal 29 drabmingħajr evidenza ta' inkroċju ta' reżistenza fenotipika għal PIs oħra.

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittrattati b'atazanavir ibbustjat, is- sostituzzjonijiet I50L ma dehrinx fl-ebda pazjent mingħajr sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi. Is-sostituzzjoni ta' N88S rari ġiet osservata f'pazjenti b'indeboliment viroloġiku fuq atazanavir (bil- jew mingħajr ritonavir). Filwaqt li din tista' tikkontribwiwxxi għal suxxettibilità mnaqqsa għal atazanavir meta jsehh ma' sostituzzjonijiet ta' protease oħrajn, fi studji kliniċi, N88S waħdu ma jwassalx dejjem għal reżistenza fenotipika għal atazanavir jew ikollu impatt konsistenti fuq l-effikaċja klinika.

**Tabella 3. Sostituzzjonijiet de novo fit-trattament ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 138, 96 ġimgha)**

Frekwenza	de novo PI sostituzzjoni (n=26) <sup>a</sup>
>20 %	ħadd
10-20 %	ħadd

<sup>a</sup> Numru ta' pazjenti b'ġenotipi f'formati bħala pari kkklassifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA  $\geq$ 400 kopji/ml).

Is-sostituzzjoni ta' M184I/V harġet f'5/26 atazanavir/ritonavir u 7/26 pazjenti lopinavir/ritonavir/viroloġiċi li fallaw, rispettivament.

*Pazjenti adulti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali*

F'pazjenti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali minn Studji 009, 043, u 045, ġew stabbiliti 100 iżolati minn pazjenti nnominati bħala fallimenti viroloġiċi fuq kura li kienet tinkludi jew atazanavir, atazanavir + ritonavir, jew atazanavir + saquinavir li żviluppaw reżistenza għal atazanavir. Mis-60 iżolat mill-pazjenti kkurati jew b'atazanavir jew b'atazanavir + ritonavir, 18 (30 %) urew il-fenotip ta' I50L li qabel kien muri f'pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali.

**Tabella 4. Sostituzzjonijiet De novo f'pazjenti li kienu għaddew minn kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studji 045, 48 ġimgha)**

Frekwenza	de novo PI sostituzzjoni (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> Numru ta' pazjenti b'ġenotipi f'formati bħala pari kkklassifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA  $\geq$ 400 kopji/ml).

<sup>b</sup> Għaxar pazjenti kellhom reżistenza fenotipika tal-linja bażi għal atazanavir + ritonavir (bidla fit-tiwja [FC]>5.2). Sukssettibilità FC fil-kultura taċ-ċellula a paragon mar-referenza tal-wild type kienet evalwata permezz ta' PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

L-ebda sostituzzjoni de novo (ara Tabella 4) ma hi speċifika għal atazanavir u għandha mnejn tirrifletti l-hruġ mill-ġdid ta' reżistenza arkivjata fuq atazanavir + ritonavir fi Studju 045 ta' popolazzjoni li għaddiet minn kura.

Ir-reżistenza f'pazjenti li ħadu trattament antiretrovirali tirriżulta primarjament permezz tal-akkumulazzjoni tas-sostituzzjonijiet maġġuri u minuri tar-reżistenza li ġew deskritti qabel li kienu nvoluti f'reżistenza ta' inibitur ta' protease.

### Riżultati kliniċi

*F'pazjenti adulti li ma jkunux ħadu kura antiretrovirali qabel*

Studju 138 huwa prova prospettiva, multiċentri, open-label, randomizzata, internazzjonali ta' pazjent li



ma hađux kura, li tqabbel atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) ma' lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg darbtejn kuljum), kull wahda flimkien ma' doża fissa ta' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum). Il-fergħa ta' atazanavir/ritonavir ariet effikaċja antivirali simili (mhux inferjuri) meta mqabbla mal-fergħa ta' lopinavir/ritonavir, kif evalwat mill-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA <50 kopji/ml f' ġimgha 48 (Tabella 5). Analizi tad-dejta matul is-96 ġimgha ta' trattament wrew id-durabilità tal-attività antivirali (Tabella 5).

**Tabella 5: Riżultati ta' l-effikaċja fi Studju 138<sup>a</sup>**

Parametru	atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg darba kuljum) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=443	
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48	Ġimgha 96
<b>HIV RNA &lt;50 kopja/ml, %</b>				
Il-pazjenti kollha <sup>d</sup>	78	74	76	68
Stima tad-differenza [95% CI] <sup>d</sup>	Ġimgha 48: 1.7 % [-3.8 %, 7.1 %] Ġimgha 96: 6.1 % [0.3 %, 12.0 %]			
Analizi skont il- protokoll <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Stima tad-differenza <sup>e</sup> [95 %CI]	Ġimgha 48: -3 % [-7.6 %, 1.5 %] Ġimgha 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 kopja/ml, % skont il-Karatteristika tal-Linja bażi<sup>d</sup></b>				
HIV RNA <100,000 kopja/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100,000 kopja/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Għadd CD4 <50 ċellula/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 sa <100 ċellula/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 sa <200 ċellula/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 ċellula/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Bidla Medja fil-HIV RNA mil-Linja Bażi, log<sub>10</sub> kopji/ml</b>				
Il-pazjenti kollha	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
<b>Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm<sup>3</sup></b>				
Il-pazjenti kollha	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Bidla Medja fil-CD4 mill-Linja Bażi, ċelluli/mm<sup>3</sup> skont il-Karatteristiċi tal-Linja Bażi</b>				
HIV RNA <100,000 kopja/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100,000 kopja/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> L-għadd ta' ċelloli CD4 fil-linja bażi kien ta' 214-il ċellola/mm<sup>3</sup> (medda: bejn 2 u 810 ċelloli/mm<sup>3</sup>) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.94 log<sub>10</sub> kopja/ml (medda: bejn 2.6 u 5.88 log<sub>10</sub> kopja/ml)

<sup>b</sup> atazanavir/RTV ma' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV ma' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

<sup>d</sup> Analizi ta' dawk li bihsiebhom imorru għall-kura, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti.

<sup>e</sup> Analizi skont il-protokoll: Barra dawk li ma komplewx u pazjenti b' devjazzjonijiet maġġuri tal-protokoll.

<sup>f</sup> Numru ta' pazjenti li setghu jiġu evalwati.

*Dejta dwar l-irtirar ta' ritonavir mir-regim imsahħaħ b' atazanavir (ara wkoll sezzjoni 4.4)  
Studju 136 (INDUMA)*

Fi studju randomizzat, komparattiv u b'tikketta mikxufa li sar wara fażi ta' induzzjoni ta' 26 sa 30 ġimgha b' atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg darba kuljum u żewġ NRTIs, atazanavir mhux imsahħaħ 400 mg darba kuljum u żewġ NRTIs li ngħataw matul fażi ta' manutenzjoni ta' 48 ġimgha (n=87) kellhom effikaċja antivirali simili meta mqabbla ma' atazanavir+ ritonavir u żewġ NRTIs (n=85) f'individwi infettati bl-HIV b'replikazzjoni tal-HIV kompletament mrażżna, kif ġie vvalutat mill-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA <50 kopja/ml: 78 % tal-individwi fuq atazanavir mhux imsahħaħ u żewġ NRTIs meta mqabbla ma' 75 % fuq atazanavir+ ritonavir u żewġ NRTIs.

Hdax-il individwu (13 %) fil-grupp ta' atazanavir mhux imsahħaħ u 6 (7 %) fil-grupp ta'

atazanavir+ ritonavir, kellhom rikaduta viroloġika. Erba' individwi fil-grupp ta' atazanavir mhux imsaħħaħ u 2 fil-grupp ta' atazanavir+ ritonavir kellhom HIV RNA >500 kopja/ml matul il-faži ta' manutenzjoni. L-ebda individwu f'ebda grupp ma wera t-faċċjar ta' reżistenza għall-inibitur tal-protease. Is-sostituzzjoni M184V f'reverse transcriptase, li tagħti reżistenza lil lamivudine u lil emtricitabine, instabet f'żewġ individwi fil-grupp ta' atazanavir mhux imsaħħaħ u f'individwu wiehed fil-grupp ta' atazanavir+ ritonavir.

Kien hemm anqas twaqqif tal-kura fil-grupp ta' atazanavir mhux imsaħħaħ (1 kontra 4 individwi fil-grupp ta' atazanavir + ritonavir). Kien hemm inqas iperbilirubinemija u suffejra fil-grupp ta' atazanavir mhux imsaħħaħ meta mqabbla mal-grupp ta' atazanavir + ritonavir (18 u 28 individwu, rispettivament).

*F'pazjenti adulti li diġà ħadu kura antiretrovirali*

*Studju 045* huwa studju fuq bażi każwali, b'aktar minn ċentru wiehed, fuq bażi każwali li jgħabbel atazanavir/ritonavir (300/100 mg darba kuljum) u atazanavir/saquinavir (400/1,200 mg darba kuljum), u ma' lopinavir + ritonavir (400/100 mg flimkien f'doża fissa kombinata, darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8) u NRTI wiehed, f' pazjenti li kellhom falliment viroloġiku f'żewġ kuri jew iżjed mogħtija qabel li kien filhom għallinqas PI, NRTI u NNRTI wiehed. F'pazjenti fuq bażi każwali l-hin medju ta' l-espożizzjoni preċedenti antiretrovirali kien ta' 138 ġimgħa għal PIs, 281 ġimgħa għal NRTIs, u 85 ġimgħa għal NNRTIs. Bħala linja bażi, 34 % tal-pazjenti ħadu PI u 60 % ħadu NNRTI. Ħmistax mill-120 (13 %) pazjent li ħadu atazanavir+ fergħa ta' trattament ta' ritonavir u 17 mill-123 (14 %) pazjent li ħadu fergħa ta' lopinavir + ritonavir kellhom erba' sostituzzjonijiet ta' L10, M46, I54, V82, I84, u L90 jew iżjed. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fl-istudju kellhom razza virali b'inqas minn żewġ sostituzzjonijiet ta' NRTI.

Il-punt finali primarju kien id-differenza fuq medja ta' żmien mill-bidla mil-linja bażi tal-HIV RNA matul 48 ġimgħa (Tabella 6).

**Tabella 6: Riżultati ta' Effikaċja f'Ġimgħa 48a u f'Ġimgħa 96 (Studju 045)**

Parametru	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg darba kuljum) (n=120)		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) (n=123)		Differenza skont il-Medja tal-Hin ATV/RTV-LPV/RTV [97.5 % CI <sup>d</sup> ]	
	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96
<b>Bidla Medja fl-HIV RNA mil-Linja Bażi, log<sub>10</sub> kopji/ml</b>						
Il-pazjenti kollha	-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 kopja/ml, %<sup>f</sup> (min rrisponda/evalwabbli)</b>						
Il-pazjenti kollha	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 kopji/ml skont is-sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi magħżula, <sup>f,g</sup> % (responditur/evalwabbli)</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>Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm<sup>3</sup></b>						
Il-pazjenti kollha	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> L-għadd taċ-ċelluli CD4 tal-medja tal-linja bażi kien 337 ċellula/mm<sup>3</sup> (firxa: minn 14 sa 1,543 ċellula/mm<sup>3</sup>) u l-livell medju tal-linja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kien 4.4 log<sub>10</sub> kopji/ml (firxa minn 2.6 sa 5.88 log<sub>10</sub> kopji/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli 300 mg/200 mg darba kuljum).

<sup>c</sup> LPV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

<sup>d</sup> Intervall ta' konfidenza.

<sup>e</sup> Numru ta' pazjenti evalwabbli.

<sup>f</sup> Analizi ta' dawk bil-ħsieb li jiġu kkurati, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti. Dawk li wiegħbu fuq LPV/RTV li temmew il-kura qabel il-Ġimgħa 96 thallew barra mill-analizi ta' Ġimgħa 96. Il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA <400 kopja/ml kienu 53 % u 43 % għal ATV/RTV u 54 % u 46 % għal LPV/RTV fil-ġimgħat 48 u 96 rispettivament.

<sup>g</sup> Sostituzzjonijiet magħżula nkluzi kwalunkwe tibdil fil-pożizzjonijiet L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54,

L63, A71, G73, V82, I84, u L90 (0-2, 3, 4 jew aktar) fil-linja baži.  
NA = ma japplikax.

Matul it-48 ġimgħa ta' trattament, it-tibdil medju mill-linja baži fil-livelli HIV RNA għal atazanavir+ ritonavir u lopinavir + ritonavir kienu l-simili (mhux inferjuri). Kien hemm riżultati konsistenti bil-metodu ta' analiżi fejn l-aħħar osservazzjoni ġiet mgħoddija 'l quddiem (differenza fuq medja ta' żmien ta' 0.11, intervall ta' fiduċja 97.5 % [-0.15, 0.36]). Skond l-analiżi hekk kif ikkurati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA <400 kopji/ml (<50 kopji/ml) li ħadu atazanavir + ritonavir u fergħa ta' lopinavir + ritonavir kien ta' 55 % (40 %) u 56 % (46 %) rispettivament.

Matul is-96 ġimgħa ta' kura, il-bidliet medji mill-linja baži fl-HIV RNA għal atazanavir+ ritonavir u lopinavir + ritonavir, issodisfaw il-kriterji ta' mingħajr inferjorità ibbażati fuq każijiet osservati. Inkisbu riżultati konsistenti bil-metodu ta' analiżi fejn l-aħħar osservazzjoni ġiet mgħoddija 'l quddiem. Skond l-analiżi hekk kif trattati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA <400 kopji/ml (<50 kopji/ml) għal atazanavir+ ritonavir kien ta' 84 % (72 %) u għal lopinavir + ritonavir kien ta' 82 % (72 %). Importanti li wieħed jinnotta li fil-hin ta' l-analiżi tas-96 ġimgħa, 48 % tal-pazjenti totali baqgħu fl-istudju.

Atazanavir+ saquinavir jidher li hu inferjuri għal lopinavir + ritonavir.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' atazanavir huma bbażati fuq tagħrif miġbur mill-prova klinika, open-label, multiċentrika AI424-020, li saret fuq pazjenti bejn l-etajiet ta' 3 xhur sa 21 sena. Globalment f'dan l-istudju, 182 pazjent pedjatriku (81 pazjent li qatt ma kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat u 101 li kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat), irċivew Atazanavir darba kuljum (f'għamla ta' kapsula jew trab) bi jew mingħajr ritonavir, flimkien ma' żewġ NRTIs.

Id-dejta klinika miskuba minn dan l-istudju mhijiex adegwata biex tiġġustifika l-użu ta' kapsuli ta' atazanavir (bi jew mingħajr ritonavir) fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Dejta dwar effikaċja osservata fil-41 pazjent pedjatriku li kellhom minn 6 snin sa mhux aktar minn 18-il sena li ħadu l-kapsuli ta' atazanavir hi pprezentata f'Tabella 7. Għal pazjenti pedjatriki li qatt ma kienu kkurati fil-passat, il-linja baži għal għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 344 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 2 sa 800 ċellula/mm<sup>3</sup>) u linja baži medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma ta' 4.67 log<sub>10</sub> kopji/ml (medda 3.70 sa 5.00 log<sub>10</sub> kopji/ml). Għal pazjenti pedjatriki li kienu kkurati fil-passat, il-linja baži medja tal-għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 522 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 100 sa 1,157 ċellula/mm<sup>3</sup>) u livelli medji fil-linja baži tal-HIV-1 RNA fil-plażma kienu ta' 4.09 log<sub>10</sub> kopji/ml (firxa: 3.28 sa 5.00 log<sub>10</sub> kopji/ml).

**Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja (pazjenti pedjatriki minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena) f'Ġimgħa 48 (Studju AI424-020)**

Parametru	Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=16	Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 kopji/ml, %<sup>a</sup></b>		
Il-pazjenti kollha	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 kopji/ml, %<sup>a</sup></b>		
Il-pazjenti kollha	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Baži, ċelloli/mm<sup>3</sup></b>		
Il-pazjenti kollha	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 kopji/ml minn sostituzzjonijiet PI magħzula fil-linja baži<sup>c</sup> % (dawk li rrispondew/li jistgħu jiġu evalwati<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)

3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Analizi intent-to-treat, b'valuri nieqsa kkunsidrati bhala falliment.

<sup>b</sup> Ghadd ta' pazjenti li setghu jigu evalwati.

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

<sup>d</sup> Jinkludi pazjenti b'dejta ta' rezistenza fil-linja bażi.

NA = mhux applikabbli.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' atazanavir giet evalwata f'voluntiera adulti b'sahhithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma deher ebda differenzi sinjifikanti bejn iż-żewġ gruppi. Il-farmakokinetiċi ta' atazanavir juru dispożizzjoni mhux lineari.

*Assorbiment:* f'pazjenti infettati bl-HIV, (n=33 studji kombinati), wara li ngħataw hafna dozi ta' atazanavir 300 mg darba kuljum b'ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel, il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir,  $c_{max}$  ta' 4,466 (42 %) ng/ml, b'hin għal  $c_{max}$  ta' madwar 2.5 sigħat. Il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir  $c_{min}$  u AUC kienet 654 (76 %) ng/ml u 44,185 (51 %) ng•h/ml, rispettivament.

F'pazjenti infettati bl-HIV (n=13), l-għoti ta' dozi multipli ta' atazanavir 400 mg (mingħajr ritonavir) darba kuljum mal-ikel wassal għal medja ġeometrika (CV %) għas- $c_{max}$  ta' atazanavir ta' 2,298 (71) ng/ml, b'hin ta' madwar sagħtejn għas- $c_{max}$ . Il-medja ġeometrika (CV %) għas- $c_{min}$  u l-AUC ta' atazanavir kienu ta' 120 (109) ng/ml u ta' 14,874 (91) ng•h/ml, rispettivament.

*Effetti tal-ikel:* l-għoti fl-istess hin ta' atazanavir u ritonavir ma' l-ikel jottimizza l-bijodisponibbiltà ta' atazanavir. L-għoti fl-istess hin ta' doża waħda ta' 300 mg ta' atazanavir u ta' doża ta' 100-mg ta' ritonavir ma' ikla hafifa rriżultat f'żieda ta' 33 % fl-AUC u f'żieda ta' 40 % kemm fis- $c_{max}$  kif ukoll fil-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa ta' atazanavir fir-rigward ta' l-istat ta' sawm. L-għoti fl-istess hin ta' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma affettwax l-AUC ta' atazanavir fir-rigward tal-kundizzjonijiet ta' sawm u s- $c_{max}$  kien fi hdn il-11 % tal-valuri ta' sawm. Il-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa wara ikla b'hafna xaham żdiedet b'madwar 33 % minhabba assorbiment imdewwem; it- $T_{max}$  medjan żdied minn 2.0 għal 5.0 sigħat. L-għoti ta' atazanavir ma' ritonavir jew ma' ikla hafifa jew ma' ikla li kien fiha hafna xaham, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni ta' AUC u  $c_{max}$  naqas bejn wieħed u ieħor b'25 % meta mqabbel ma' meta ingħata fi stat ta' sawm. Biex tizzied il-bijodisponibilità u titnaqqas il-varjabilità, Atazanavir għandu jittiehed mal-ikel.

*Distribuzzjoni:* atazanavir jeħel b'rata ta' bejn wieħed u ieħor 86 % mal-proteini tad-demman umani f'koncentrazzjoni li tvarja minn 100 sa 10,000 ng/ml. Atazanavir jingħaqad kemm mal-glikoproteina alpha-1-acid (AAG) kif ukoll ma' l-albumina bl-istess ammont (rispettivament 89 % u 86 % f'1,000 ng/ml). Fi studju ta' aktar minn doża waħda f'pazjenti nfettati bl-HIV mogħtija dozi ta' 400 mg, atazanavir darba kuljum ma' ikla hafifa għal 12-il ġimgħa, atazanavir instab fil-likwidu ċerebro-spinali u fis-semen.

*Bijotrasformazzjoni:* minn studji fil-bniedem u minn studji *in vitro* fejn intużaw mikrosomi epatiċi umani sar magħruf li atazanavir ġie metabolizzat prinċipalment bl-izożimu ta' CYP3A4 għal metaboliti ossigenati. Il-metaboliti joħorgu fil-bili kemm bhala metaboliti liberi jew bhala metaboliti glukuronidati. Passaġġi metabolici oħra huma N-dealkilazzjoni u idrolisi. Ġew ikkaratterizzati żewġ metaboliti minuri ta' atazanavir fil-plażma. L-ebda metabolit *in vitro* ma wera attività antivirali.

*Eliminazzjoni:* wara doża waħda ta' 400 mg ta' <sup>14</sup>C-atazanavir, 79 % u 13 % tat-total tar-radjuattività ġie rkuprat rispettivament fil-purgar u fl-urina. Mill-medicina mogħtija, madwar 20 % u 7 % tal-medicina mhux mibdula giet irkuprata rispettivament fil-purgar u fl-urina. Il-medja ta' medicina mhux mibdula li harġet fl-urina kienet ta' 7 % wara ġimgħtejn li ngħatat doża ta' 800 mg darba kuljum. F'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n=33, studji kombinati), il-half-life medju fi hdn intervall ta' dożaġġ għal atazanavir kien ta' 12-il siegħa wara li l-pazjenti ngħataw doża ta' 300 mg kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' ikla hafifa.

### Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment renali:* f'nies f'saħħithom, l-eliminazzjoni renali ta' atazanavir mhux mibdul kienet ta' madwar 7 % tad-doża li nġhatat. M'hemmx tagħrif farmakokinetiku għal atazanavir b'ritonavir f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. Atazanavir (mingħajr ritonavir) kien studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (n=20), li jinkludu dawk fuq l-omodjalisi, f'doži multipli ta' 400 mg darba kuljum. Għalkemm dan l-istudju kellu xi limitazzjonijiet (i.e., konċentrazzjonijiet ta' mediċina mhux imwaħħla ma kinux studjati), ir-riżultati ssuġġerew li l-parametri farmakokinetiċi ta' atazanavir tnaqqsu bi 30 % sa 50 % tal-pazjenti li kienu fuq l-omodjalisi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Il-mekkaniżmu ta' dan it-tnaqqis mhuwiex magħruf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Indeboliment epatiku:* atazanavir jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Atazanavir (mingħajr ritonavir) ġie studjat fuq individwi adulti b'indeboliment epatiku ta' natura moderata sa severa (14-il individwu b'Child-Pugh tal-Klassi B u żewġ individwi b'Child-Pugh tal-Klassi C) wara doża unika ta' 400 mg. L-AUC<sub>(0-∞)</sub> medja kienet 42 % aktar f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika milli f'individwi b'saħħithom. Il-half-life medja ta' atazanavir f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika kienet ta' 12.1 sigħat meta mqabbla ma' 6.4 sigħat f'individwi b'saħħithom. Għad ma ġewx studjati l-effetti ta' ħsara epatika fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir wara doża ta' 300 mg ma' ritonavir. Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir ma' jew mingħajr ritonavir huma mistennija li jiżdedu f'pazjenti li jbatu minn ħsara moderata jew qawwija fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

*Età/Sess:* sar studju fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir fuq 59 persuna f'saħħithom, nisa u rġiel (29 żgħażaġh, 30 anzjani). Ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fil-farmakokinetika minhabba l-età jew is-sess.

*Razza:* skond l-analiżi farmakokinetika fuq popolazzjoni minn kampjuni ta' provi kliniċi ta' Fażi II, ma dehrux effetti fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir minhabba r-razza.

### *Tqala:*

It-tagħrif farmakokinetiku minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qegħdin jirċievu kapsuli ta' atazanavir ma' ritonavir huwa ppreżentat fit-Tabella 8.

**Tabella 8: Farmakokinetika fl-Istat Fiss ta' Atazanavir ma' ritonavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV fi Stat Mhux Sajjem**

Parametru Farmakokinetiku	atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg		
	2 trimestru (n=9)	3 trimestru (n=20)	wara t-twelid <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/mL Medja ġeometrika (CV %)	3729.09 (39)	3291.46 (48)	5649.10 (31)
AUC ng•h/mL Medja ġeometrika (CV %)	34399.1 (37)	34251.5 (43)	60532.7 (33)
C <sub>min</sub> ng/mL <sup>b</sup> Medja ġeometrika (CV %)	663.78 (36)	668.48 (50)	1420.64 (47)

<sup>a</sup> L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u l-AUCs instabu li kienu madwar 26-40 % oġhla matul il-perjodu ta' wara t-twelid (4-12-il ġimgha) minn dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV. Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi fil-plażma ta' atazanavir kienu madwar darbejn oġhla milli fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq meta mqabbel ma' dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> hija konċentrazzjoni 24 siegħa wara d-doża.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Hemm tendenza lejn tneħħija oġhla fi tfal iżgħar meta mqabbla mal-piż normalizzat tal-ġisem. Bħala

riżultat, ġew osservati proporzjonijiet akbar bejn l-ogħla konċentrazzjonijiet u l-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi, madanakollu, id-dożi rakkomandati, il-medja ġeometrika u l-espożizzjonijiet ta' atazanavir ( $c_{min}$ ,  $c_{max}$  u AUC) f'pazjenti pedjatriċi huma mistennija li jkunu simili għal dawk osservati fl-adulti.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fi ġrieden, firien u klieb, l-effetti relatati ma' atazanavir li nstabu kienu l-iktar limitati għall-fwied u kienu jinkludi ġeneralment żidiet minimali għal moderati fil-livelli tas-serum bilirubin u ta' l-enzimi tal-fwied, vakwolazzjoni u ipertrofija epatoċellulari, u, fil-ġrieden nisa biss, nekrosi epatika ta' ċellula waħda. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir fil-ġrieden (irġiel), firien, u klieb f'dożi li għandhom x'jaqsmu ma bidliet epatiċi kienet l-istess daqs dik osservata fil-bniedem wara li nġhata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-ġrieden nisa, l-espożizzjoni għal atazanavir għal doża li pproduċiet nekrosi ta' ċellula waħda kienet 12-il-darba iktar milli meta l-bniedem jingħata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden jew fil-klieb, iż-żidiet fil-livelli tas-serum kolesterol u tal-glucose kienu minn minimi għal moderati.

Waqt studji *in vitro*, materjal kardjaku uman ikklonjat tal-potassju (hERG), kien impedit bi 15 % f'konċentrazzjoni (30  $\mu$ M) ta' atazanavir li tikkorrispondi għal 30-darba l-konċentrazzjoni ta' droga libera  $C_{max}$  fin-nies. Konċentrazzjonijiet simili ta' atazanavir ziedu bi 13 % iż-żmien li fih tista' ssir azzjoni ( $APD_{90}$ ) fi studju ta' fibri tal-fenek Purkinje. Bidliet elettrokardjografiċi (sinus bradycardia, titwil ta' l-intervall PR, titwil ta' l-intervall QT u titwil tal-kumpless QRS) kienu osservati biss fi studju inizjali tat-tossicità orali ta' ġimagħtejn, li sar fil-klieb. Studji sussegwenti ta' tossicità orali fil-klieb li damu 9 xhur ma wrew ebda bidla elettrokardjografika relatata mad-drogi. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tagħrif mhux kliniku mhijiex magħrufa. Mhux eskluż il-potenzjal ta' l-effetti kardjaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'każi ta' doża eċċessiva, it-titwil ta' l-intervall PR għandu jiġi ikkunsidrat (ara sezzjoni 4.9).

Fi studji fuq il-fertilità u l-iżvilupp kmieni embrijoniku fil-firien, atazanavir biddel iċ-ċiklu ta' l-oestrus bla ma kellu effett fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek f'dożi tossiċi materni. Fil-fniek tqal ġew osservati leżjonijiet imdaqqsin fl-istonku u fl-intestini tal-fenka mejta jew moribonda b'dożi materni darbtejn u 4 darbiet l-ogħla doża amministrata waqt l-istudju dwar l-iżvilupp definittiv ta' l-embriju. Fil-valutazzjoni ta' l-iżvilupp, qabel u wara t-twelid, fil-firien, atazanavir ġab tnaqqis temporanju fil-piż korporali tal-frieħ, b'doża tossika materna. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir f'dożi li wasslu għal tossicità materna, kienet millinqas daqs jew xi ftit iktar minn dik osservata fil-bniedem meta mogħtija doża ta' 400 mg darba kuljum.

Atazanavir hareġ negattiv f'analizi ta' mutazzjoni-riversa ta' Ames iżda kkaġuna aberazzjonijiet kromosomali *in vitro* fl-assenza u fil-preżenza t'attivazzjoni metabolika. Fi studji *in vivo* f'firien, atazanavir ma kkaġunax mikronuklei fl-għadam tal-mudullun, hsara tad-DNA fid-duwodenu (analizi kometa), jew fejqan mhux mistenni ta' DNA fil-fwied għall-konċentrazzjonijiet tal-plażma u tat-tessuti li jeċċedu dawk li kienu klastoġeniċi *in vitro*.

Minn studji fit-tul tal-karċinogenità ta' atazanavir fil-ġrieden u fil-firien, kien hemm numru akbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa biss. L-inċidenza ikbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa kienet x'aktarx sekondarja għat-tibdil ċitotossiku fil-fwied li dehru b'nekrosi f'ċellula waħda u huma kkunsidrati li ma għandhom l-ebda relevanza fil-bniedem f'dożi terapewtiċi intenzjonati. Ma kienx hemm evidenza tumorigenika fil-ġrieden u fil-firien irġiel.

Minn studju *in vitro* fuq l-irritazzjoni ta' l-għajnejn sar magħruf li atazanavir zied l-opacità fl-għajnejn tal-barrin, u dan jindika li atazanavir jista' jkun irritanti fl-għajnejn meta jiġi f'kuntatt dirett ma' l-għajnejn.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

## 6.1 Lista ta' eċċipjenti

### Kontenut tal-kapsula

lactose monohydrate  
crospovidone (tip A)  
magnesium stearate

### Qoxra tal-kapsula ta' Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

#### *Korp:*

titanium dioxide (E171)  
gelatine

#### *Għatu:*

titanium dioxide (E171)  
yellow ferric oxide (E172)  
red ferric oxide (E172)  
gelatine

#### *linka:*

shellac  
black ferric oxide (E172)  
potassium hydroxide

### Qoxra tal-kapsula ta' Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

#### *Korp:*

titanium dioxide (E171)  
yellow ferric oxide (E172)  
red ferric oxide (E172)  
gelatine

#### *Għatu:*

titanium dioxide (E171)  
yellow ferric oxide (E172)  
red ferric oxide (E172)  
gelatine

#### *linka:*

shellac  
black ferric oxide (E172)  
potassium hydroxide

### Qoxra tal-kapsula ta' Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

#### *Korp:*

titanium dioxide (E171)  
gelatin

#### *Għatu:*

titanium dioxide (E171)  
yellow ferric oxide (E172)  
red ferric oxide (E172)  
black ferric oxide (E172)  
gelatine

#### *linka:*

shellac  
titanium dioxide (E171)  
potassium hydroxide

## 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f'temperatura taħt il-25°C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen f'temperatura taħt it-30°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### Atazanavir Krka 150 mg u 200 mg kapsuli ibsin

Kontenitur tal-pilloli HDPE b'għatu PP reżistenti għall-ftuħ mit-tfal b'dessikant: 60 kapsula iebsa, f'kaxxa.

#### Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

Kontenitur tal-pilloli HDPE b'għatu PP reżistenti għall-ftuħ mit-tfal b'dessikant: 30 kapsula iebsa u 90 (3 x 30) kapsula iebsa f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux id-daqsjiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*150 mg kapsuli ibsin*

60 kapsula iebsa: EU/1/19/1353/001

*200 mg kapsuli ibsin*

60 kapsula iebsa: EU/1/19/1353/002

*300 mg kapsuli ibsin*

30 kapsula iebsa: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) kapsula iebsa: EU/1/19/1353/004

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Marzu 2019

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**



Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu shaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f' temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht it-30°C.  
Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f'temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt it-30°C.  
Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdià.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f' temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht it-30°C.  
Żomm il-kontenitur maghluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f'temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt it-30°C.  
Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 300 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

90 (3 x 30) kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu shaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f' temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen f' temperatura taht it-30°C.  
Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/003 30 kapsula iebsa  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kapsula iebsa

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAR-REĊIPJENT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

atazanavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kapsula iebisa fiha 300 mg atazanavir (bħala sulphate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebisa

30 kapsula iebisa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f' temperatura taħt il-25°C.

Data tal-ftuħ: \_\_\_\_\_



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura taht it-30°C.  
Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1353/003 30 kapsula iebsa  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kapsula iebsa

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin**  
**Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin**  
**Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin**  
atazanavir

### **Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Atazanavir Krka u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atazanavir Krka
3. Kif għandek tiehu Atazanavir Krka
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Atazanavir Krka
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Atazanavir Krka u għalxiex jintuża**

**Atazanavir Krka huwa medicina antivirali (jew antiretrovirali).** Huwa wiehed mill-grupp magħruf bħala *inibituri tal-proteas*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-Human Immunodeficiency Virus (HIV) billi jwaqqfu proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'gismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħah is-sistema ta' immunità. B'hekk Atazanavir Krka inaqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni ta' l-HIV.

Il-kapsuli Atazanavir Krka jistgħu jintużaw minn adulti u tfal li mhumiex iżgħar minn 6 snin. It-tabib tiegħek kitiblek ir-riċetta għal Atazanavir Krka għax int infettat bl-HIV li jikkawża Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Normalment jintuża flimkien ma' medicini oħra li jaħdmu kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x' medicini flimkien ma' Atazanavir Krka huma l-aħjar għalik.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atazanavir Krka**

##### **Tihux Atazanavir Krka**

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f' taqsima 6).
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji.** It-tabib tiegħek sejjer jevalwa kemm hi severa l-marda tal-fwied tiegħek qabel ma jiddeciedi tistax tiehu Atazanavir Krka
- jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini: aqra wkoll Medicini oħra u Atazanavir Krka
  - rifampicin (antibijotiku li jintuża kontra t-tuberkulosi)
  - astemizole jew terfenadine (jintuża ħafna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuża kontra rifluss gastriku, xi kultant imsejjah ħruq ta' stonku); primozide (jintuża għall-iskizofrenija); quinidine jew bepridil (jintuża biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine (jintużaw għal uġiġħ ta' ras); u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa)

- quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri); lurasidone (użat biex jikkura skizofrenja)
- mediċini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex)
- triazolam u midazolam orali (tittiehed mill-ħalq) (użat biex iġhin wiehed jorqod/itaffi l-ansjeta)
- lomitapide, simvastatin u lovastatin (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demmm)
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir, u doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (li jintużaw biex jikkura infezzjoni tal-epatite C kronika)

Tihux sildenafil ma' Atazanavir Krka meta sildenafil jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil jintuża wkoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk xi punt minn dawn japplika għalik.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

**Atazanavir Krka mhux fejqan għall-infezzjoni b'HIV.** Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV. Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qiegħed tieħu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra.

Xi drabi xi pazjenti jridu joqgħodu attenti ħafna qabel jew meta jieħdu Atazanavir Krka. Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Atazanavir Krka u kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk:

- għandek epatite B jew C
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek)
- għandek emofilja tip A jew B
- jekk teħtieġ l-emodjalisi

Atazanavir Krka jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Ġebel fil-kliewi ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qeġħdin jieħdu atazanavir. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliewi (uġiħ fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiħ meta tgħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

F'xi pazjenti b'infezzjoni HIV fi stat avanzat (AIDS) u passat ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel, ftit wara li tibda l-kura kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn s-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtu s-setgħa lill-ġisem li jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjii. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek fil-pront. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturb awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali mħallta jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonecrosis (il-mewt tat-tessuti ta' l-għadam ikkawżata minn telf ta' forniment ta' demm lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali mħallta, użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġħla, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvillup ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonecrosis huma ebusija fil-ġogi, uġiħ (speċjalment fil-ġenbejn, rkuptejn u spalel) u diffikulta biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Hyperbilirubinaemia (żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm) seħhet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu atazanavir. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson, ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu atazanavir. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-mod kif thabbat qalbek (bidla fir-ritmu tal-qalb), jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Tfal li jirċievu Atazanavir Krka jista' jkollhom bżonn li qalbhom tiġi mmonitorjata. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jjer jiddeċiedi fuq dan.

### **Tfal**

**Taghtix din il-mediċina lil tfal** li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg. L-użu ta' Atazanavir Krka fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġiex studjat minhabba r-riskju ta' kumplikazzjonijiet serji.

### **Mediċini oħra u Atazanavir Krka**

**M'għandekx tiehu Atazanavir Krka ma' ċerti mediċini.** Dawn huma elenkati taħt Tiegħu Atazanavir Krka, fil-bidu ta' Sezzjoni 2.

Hemm xi mediċini oħra li ma tistax thallat ma' Atazanavir Krka. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- mediċini oħra għal kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV (eż. indinavir, nevirapine u efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw biex jikkuraw epatite Ċ)
- sildenafil, vardenafil, jew tadalafil (jintuża mill-irgiel kontra l-impotenza (anormalità erettili))
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali ("Il-Pill") ma' Atazanavir Krka biex tiġi evitata tqala, aċċerta ruhek li teħodha eżatt kif ikun tak parir it-tabib tiegħek u tinsa tiehu l-ebda doża
- kull mediċina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku (eż. antaċidi li għandhom jittieħdu siegħa qabel Atazanavir Krka jew sagħtejn wara li tiehu Atazanavir Krka, imblokkaturi ta' H<sub>2</sub> bħal famotidine u inibituri proton pump bħal omeprazole)
- mediċini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jirrangaw ir-ritmu tal-qalb (amiodarone, diltiazem, lidocaine sistemiku, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin, u fluvastatin (biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demm)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- cyclosporine, tacrolimus, u sirolimus (mediċini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema ta' l-immunità tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, u voriconazole (antifungali)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, u warfarin (antikoagulanti użati biex irattbu d-demm)
- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine (antiepilettiċi)
- irinotecan (użat fil-kura tal-kanċer)
- mediċini li jikkalmaw (eż. midazolam mogħti b'injezzjoni)
- buprenorphine (użat biex jittratta dipendenza fuq l-opjojde u uġiġħ).

Xi mediċini jista' jkollhom reazzjoni ma' ritonavir, mediċina li tittieħed ma' Atazanavir Krka. Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu fluticasone jew budesonide (mogħti mill-immieħer jew man-nifs kontra sintomi ta' allergija jew azzma).

### **Atazanavir Krka ma' ikel u xorb**

Importanti li tiehu Atazanavir Krka mal-ikel (ikla jew ikla ħafifa imma sostanzjali) għax dan jgħin lill-ġisem jassorbi l-mediċina.

### **Tqala u treddiġħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir

tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Atazanavir, is-sustanza attiva ta' Atazanavir Krka, tiġi eliminata fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti m'għandhomx iredgħu meta jkunu qegħdin jiehdu Atazanavir Krka. Jekk l-omm hija nfettata bl-HIV aħjar ma treddgħax għax il-virus jista' jgħaddi lit-tarbija mill-halib tal-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok stordut jew mhux f'postok, ma għandekx issuq jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

### **Atazanavir Krka fih lactose monohydrate**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

## **3. Kif għandek tiehu Atazanavir Krka**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jekk ikollok xi dubju. B'hekk il-medicina tkunlek effettiva u jonqos ir-riskju li tal-virus li jiżviluppa rezistenza għall-kura.

**Id-doża rakkomandata għall-adulti tal-kapsuli ta' Atazanavir Krka hija normalment ta' 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum u mal-ikel, flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża ta' Atazanavir Krka skont it-terapija ta' kontra l-HIV li qed tiehu.**

**Għat-tfal (minn 6 snin sa 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar doża skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.** Id-doża tal-kapsuli ta' Atazanavir Krka għat-tfal hi kkalkulata skont il-piż tal-gisem u tittiehed darba kuljum mal-ikel u 100 mg ta' ritonavir kif muri hawn isfel:

<b>Piż tal-gisem (kg)</b>	<b>Atazanavir Krka Doża darba kuljum (mg)</b>	<b>Ritonavir Doża* darba kuljum (mg)</b>
minn 15 sa inqas minn 35	200	100
Tal-inqas 35	300	100

\*Kapsuli, pilloli jew s-soluzzjoni orali ta' ritonavir jistgħu jintużaw.

Formulazzjonijiet oħra ta' din il-medicina huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal formulazzjonijiet alternattivi). Il-qlib għall-kapsuli minn formulazzjonijiet oħra huwa mhegġeġ malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

**Hu l-kapsuli ta' Atazanavir Krka mal-ikel** (ikla jew ikla ħafifa imma sostanzjali). Ibla' l-kapsuli sħaħ.

### **Tiftahx il-kapsuli.**

### **Jekk tiehu Atazanavir Krka aktar milli suppost**

Sfurija tal-ġilda u/jew l-għajnejn (suffejra) u rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (titwil fil-QTc) jistgħu jsehħu jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek jiehdu wisq Atazanavir Krka.

Jekk tiehu kapsuli ta' Atazanavir Krka aktar milli għandek tiehu, kellek lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar għal parir.

### **Jekk tinsa tiehu Atazanavir Krka**

Jekk taqbeż doża, hu d-doża li qbiżt malajr kemm jista' jkun mal-ikel u mbaġħad hu d-doża li jmiss l-oħra fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun kważi sar il-hin biex tiehu d-doża li jmiss tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Atazanavir Krka**

Tieqafx tiehu Atazanavir Krka qabel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem faċli tagħraf liema effetti mhux mixtieqa huma kkawżati minn Atazanavir Krka, minn medicini oħra li qed tiehu, jew minhabba l-infezzjoni tal-HIV nfisha. Għid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Raxx tal-ġilda, b'ħakk li xi drabi jista' jkun sever ġie rrapportat. Ir-raxx ġeneralment jgħaddi fi żmien ġimagħtejn mingħajr ebda tibdil fil-kura tieghek b'atazanavir. Jista' jiżviluppa raxx sever b'rabta ma' sintomi oħrajn li jistgħu jkunu serji. Tibqax tiehu Atazanavir Krka u kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa raxx sever jew raxx b'sintomi qishom tal-influenza, infafet, deni, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-muskoli jew il-ġogi, nefha fil-wiċċ, infjammazzjoni tal-ġhajj li tikkawża hmura (konguntivite), għoqiedi b'uġiġh, sħan jew ħomor (noduli).
- Sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tieghek ikkawżata minn livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm tieghek ġiet irrapportata b'mod komuni. Dan l-effett sekondarju ġeneralment mhuwiex ta' periklu fl-adulti u t-trabi li għandhom iktar minn 3 xhur; iżda jaf ikun sintomu ta' problema serja. Jekk il-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tieghek isiru sofor, kellem lit-tabib tieghek immedjament.
- X drabi jista' jseħh tibdil fil-mod kif tħabbat qalbek (tibdil fir-ritmu tal-qalb). Kellem lit-tabib tieghek immedjament jekk tistordi, thossok stordut/a jew ihossok ħażin f'daqqa. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja fil-qalb.
- Problemi fil-fwied jistgħu jseħħu b'mod mhux komuni. It-tabib tieghek għandu jagħmilek testijiet tad-demm qabel tibda Atazanavir Krka u matul il-kura. Jekk għandek problemi fil-fwied, inkluż infezzjoni tal-epatite B jew Ċ, tista' tesperjenza aggravar tal-problemi fil-fwied tieghek. Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok awrina skura (kuler it-tè), ħakk, sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn, uġiġh madwar l-istonku, ippurgar kulur ċar jew nawsja.
- Problemi fil-marrara jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu atazanavir. Sintomi ta' problemi fil-marrara jistgħu jinkludu uġiġh fin-naħa tal-lemin jew tan-nofs tal-parti ta' fuq tal-istonku, nawsja, rimettar, deni jew sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tieghek.
- Atazanavir Krka jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliwi tieghek.
- Ġebel fil-kliwi jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu atazanavir. Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' ġebel fil-kliwi li jistgħu jinkludu, uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-parti t'isfel tal-istonku, demm fl-awrina jew uġiġh meta tgħaddi l-awrina.

Effetti sekondarji oħrajn irrapportati għal pazjenti ttrattati b'atazanavir huma li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġh ta' ras
- rimettar, dijarea, uġiġh addominali (uġiġh ta' zaqq ta' skumdata), nawsja, dispepsja (indigestjoni)
- għeja (għeja tremenda)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- newropatija periferali (truxija, dgħjufija, tagħrix jew uġiġh fid-dirġajj u fis-saqajn)

- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
  - astenja (għeja jew dgħjufija mhux normali)
  - tnaqqis fil-piż, zieda fil-piż, anoreksja (telf ta' l-aptit), zieda fl-aptit
  - dipressjoni, ansjeta, disturbi fl-irqad
  - disorjentazzjoni, amnesija (telf ta' memorja), sturdament, ngħas (helda), ħolm mhux normali
  - sinkope (hass hażin), ipertensjoni (pressjoni tad-demem għolja)
  - dispnea (qtuġh ta' nifs)
  - pankreatite (infjammazzjoni tal-pancreas), gastrite (infjammazzjoni ta' l-istonku), stomatitis aphtous (ulċeri tal-ħalq u ponot tad-deni), disgwezja (indeboliment tas-sens tat-togħma), gass, ħalq xott, distensjoni addominali
  - anġioedema (nefħa severa tal-ġilda u tessut ieħor, l-iktar ta' spiss tax-xufftejn jew tal-ghajnejn)
  - alopeċja (waqa' tax-xagħar mhux normali jew thaffif tax-xagħar), prurite (ħakk)
  - muskolotrofija (tnaqqis fil-volum tal-muskoli), artralġja (uġiġh fil-ġogi), mijalġja (uġiġh fil-muskoli)
  - nefrite interstizjali (infjammazzjoni tal-kliewi), ħematurja (demem fl-awrina), proteinurja (eċċess ta' proteina fl-awrina), pollakjurja (zieda fil-frekwenza ta' tibwil)
  - ginektomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)
  - uġiġh fis-sider, malaise (kundizzjoni ġenerali hażina), deni
  - insomnja (diffikultà fl-irqad)
- Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):
- disturbi fil-qagħda (mod stramb ta' kif wiehed jimxi)
  - edema (nefħa)
  - ħepatosplenomegalija (tkabbir tal-fwied u tal-milsa)
  - miopatija (uġiġh fil-muskoli, sensitività fil-muskoli kkawżata minn dgħjufija, mhux minn eżerċizzju)
  - uġiġh fil-kliewi

### **Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Atazanavir Krka**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura taħt it-30°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetah l-ewwel darba l-pakkett hu ta' xahrejn, miżmum f'temperatura taħt il-25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Atazanavir Krka**

- Is-sustanza attiva hija atazanavir.  
Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula fiha 150 mg atazanavir (bħala sulphate).



Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 200 mg atazanavir (bhala sulphate).

Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 300 mg atazanavir (bhala sulphate).

- L-ingredjenti l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: lactose monohydrate, crospovidone (tip A) u magnesium stearate. Ara sezzjoni 2 “Atazanavir Krka fih lactose monohydrate”.

Il-qoxra tal-kapsula ta’ Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin:

*Korp:* titanium dioxide (E171) u gelatine

*Għatu:* titanium dioxide (E171), yellow ferric oxide (E172), red ferric oxide (E172), gelatine u linka (shellac, black ferric oxide (E172), potassium hydroxide)

Il-qoxra tal-kapsula ta’ Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin:

*Korp:* titanium dioxide (E171), yellow ferric oxide (E172), red ferric oxide (E172) u gelatine

*Għatu:* titanium dioxide (E171), yellow ferric oxide (E172), red ferric oxide (E172), gelatine u linka (shellac, black ferric oxide (E172), potassium hydroxide)

Il-qoxra tal-kapsula ta’ Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin:

*Korp:* titanium dioxide (E171) u gelatine

*Għatu:* titanium dioxide (E171), yellow ferric oxide (E172), red ferric oxide (E172), black ferric oxide (E172), gelatine u linka (shellac, titanium oxide (E171), potassium hydroxide)

**Kif jidher Atazanavir Krka u l-kontenut tal-pakkett**

Atazanavir Krka 150 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebša (kapsula), ta’ daqs nru, 1. Il-korp tal-kapsula hu bajdani jew kważi lewn abjad, l-għatu tal-kapsula hu kannella jagħti fl-oranġjo. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A150. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar bajdani.

Atazanavir Krka 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebša (kapsula), ta’ daqs nru, 0. Il-korp u l-għatu tal-kapsula huma tal-lewn kannella jagħti fl-oranġjo. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A200. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar-bajdani.

Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebša (kapsula), ta’ daqs nru 00. Il-korp tal-kapsula hu bajdani jew kważi abjad, l-għatu tal-kapsula hu ta’ lewn kannella skur. L-għatu tal-kapsula huwa stampat bil-marka sewda A300. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab safrani-abjad għal isfar bajdani.

Atazanavir Krka 150 mg u 200 mg kapsuli ibsin huma disponibbli b’reċipjenti li fihom 60 kapsula iebša, f’kaxxa.

Atazanavir Krka 300 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f’reċipjenti li fihom 30 kapsula iebša jew 90 (3 x 30) kapsula iebša, f’kaxxa.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**Manifatturi**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**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

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**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. Busuttil 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 Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>